

Protocole National de Diagnostic et de Soins
Déficits de synthèse des acides biliaires primaires

Argumentaire

Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et
des Cholestases Génétiques

Octobre 2019



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS déficits de synthèse des acides biliaires primaires.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	8
PREAMBULE.....	9
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT.....	10
ARGUMENTAIRE.....	12
1 INTRODUCTION	12
1.1 CADRAGE	12
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	13
2 LES ACIDES BILIAIRES	13
2.1 RÔLE PHYSIOLOGIQUE.....	13
2.1.1 UN RÔLE VITAL.....	13
2.1.2 CYCLE ENTÉROHÉPATIQUE	13
2.2 BIOSYNTÈSE	14
2.2.1 ÉTAPE D'ENGAGEMENT.....	14
2.2.1.1 Voie classique ou neutre	14
2.2.1.2 Voie alternative ou acide.....	14
2.2.2 MODIFICATION DU NOYAU STÉROL	15
2.2.3 MODIFICATION DE LA CHAÎNE LATÉRALE	15
2.2.4 CONJUGAISON	15
2.2.5 RÉGULATION.....	17
2.3 DÉFICITS DE SYNTHÈSE	18
2.3.1 VUE D'ENSEMBLE.....	18
2.3.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE.....	19
3 DEFICITS EN 3β-HSD ET Δ4-3-OXO-R : DIAGNOSTIC POSITIF	19
3.1 DÉFICIT EN 3β-HSD.....	19
3.1.1 SIGNES D'APPEL CLINIQUES ET PARACLINIQUES.....	20
3.1.1.1 Expression clinique	20
3.1.1.2 Examens de biologie courante	20
3.1.1.3 Échographie abdominale.....	20
3.1.1.4 Histologie hépatique	21
3.1.2 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC	21
3.1.2.1 Métabolique	21

3.1.2.2	Génétique	21
3.1.3	FORMES CLINIQUES : DIVERSITÉ DES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE	22
3.2	DÉFICIT EN Δ^4-3 OXOSTÉROÏDE 5β-RÉDUCTASE (Δ^4-3-OXO-R)	22
3.2.1	DIAGNOSTIC POSITIF	22
3.2.1.1	Tableau évocateur	23
3.2.1.2	Confirmation du diagnostic	23
3.3	EN PRATIQUE	23
4	DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	24
4.1	CHOLESTASE DU NOUVEAU-NÉ / NOURRISSON	24
4.1.1	DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE	25
4.1.1.1	Confirmer la cholestase	25
4.1.1.1.1	Ictère du nouveau-né : premiers réflexes	27
4.1.1.1.2	Éliminer les ictères à bilirubine libre	27
4.1.1.2	Examen clinique	27
4.1.1.3	Bilan biologique d'orientation	29
4.1.1.4	Échographie abdominale	29
4.1.1.5	Histologie hépatique, immunomarquage hépatocytaire	30
4.1.1.6	Opacification des voies biliaires	30
4.1.1.7	Analyse des lipides biliaires	30
4.1.1.8	Analyses génétiques par biologie moléculaire	30
4.1.1.9	Stratégie par étapes, algorithmes décisionnels	31
4.1.1.9.1	Chez le nouveau-né	31
4.1.1.9.2	Chez l'enfant	32
4.1.2	CAUSES BILIAIRES INTRA ET EXTRAHÉPATIQUES	33
4.1.2.1	Atrésie des voies biliaires	33
4.1.2.2	Cholangite sclérosante à début néonatal	34
4.1.2.2.1	Syndrome NISCH et déficit en DCDC2	34
4.1.3	CAUSES BILIAIRES INTRAHÉPATIQUES	34
4.1.3.1	Syndrome d'Alagille	35
4.1.3.2	Déficit en alpha-1 antitrypsine	35
4.1.3.3	Mucoviscidose	35
4.1.4	CHOLESTASES HÉPATOCYTAIRES GÉNÉTIQUES	36
4.1.4.1	Autres déficits de synthèse des acides biliaires	36
4.1.4.1.1	Déficit en oxystérol 7 α -hydroxylase	36
4.1.4.1.2	Déficit en stérol 27-hydroxylase : xanthomatose cérébro-tendineuse	37

4.1.4.1.3	Déficit en α -méthylacyl-CoA-racémase.....	37
4.1.4.1.4	Déficits en enzymes de conjugaison des acides biliaires primaires	37
4.1.4.2	Autres cholestases génétiques hépatocytaires	38
4.1.4.3	Cholestase néonatale transitoire	39
4.1.5	AUTRES CAUSES INTRAHÉPATIQUES	40
4.1.5.1	Cholestases liées à une infection	40
4.1.5.2	Maladies peroxysomales	40
4.1.6	CAUSES EXTRAHÉPATIQUES	41
4.1.6.1	Lithiase de la voie biliaire principale	41
4.1.6.2	Dilatation congénitale de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque)	41
4.2	INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE	42
4.2.1	RAPPEL : L'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE AIGÜE.....	42
4.2.1.1	Présentation clinique.....	42
4.2.1.2	Bilan biologique	42
4.2.1.3	Diagnostic étiologique	43
4.2.2	ÉTIOLOGIES	43
4.3	CHOLESTASE CHRONIQUE/CIRRHOSE CRYPTOGÉNIQUE AVEC MALABSORPTION	44
4.3.1	IDENTIFIER LA MALABSORPTION	44
4.3.2	DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	46
4.3.2.1	Insuffisance pancréatique exocrine / mucoviscidose	46
5	TRAITEMENT	46
5.1	MODALITÉS	47
5.1.1	OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES	47
5.1.2	EFFETS MÉTABOLIQUES	47
5.1.2.1	Acide cholique	47
5.1.2.2	Acide ursodésoxycholique.....	47
5.1.2.3	Acide chénodésoxycholique	48
5.1.3	POSOLOGIE DE L'ACIDE CHOLIQUE	48
5.2	EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU TRAITEMENT PAR ACIDE CHOLIQUE EN MONOTHÉRAPIE	49
5.2.1	EFFICACITÉ	49
5.2.1.1	État clinique	49
5.2.1.2	Examens biologiques	49
5.2.1.3	Échographie.....	50
5.2.1.4	Histologie hépatique	50
5.2.1.5	Bilan métabolique	50

5.2.1.6	Efficacité à long terme.....	50
5.2.2	TOLÉRANCE	50
5.2.3	LE CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE	50
5.2.4	OBSERVANCE	51
5.2.5	MODALITÉS DE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT	51
6	ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE	52
6.1	AU STADE DU DIAGNOSTIC INITIAL CHEZ L'ENFANT	52
6.1.1	PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS.....	52
6.1.1.1	Rôle des praticiens de premier recours.....	52
6.2	ORGANISER LA TRANSITION À L'ADOLESCENCE	53
6.2.1	PRÉPARATION AU TRANSFERT : 14-18 ANS.....	53
6.2.1.1	Rôle de l'éducation thérapeutique dans l'autonomisation de la prise en charge	54
6.2.2	PÉRIODE DE TRANSFERT : 16-20 ANS.....	54
6.2.3	ACCUEIL DANS LES SERVICES D'ADULTES	54
7	ANNEXES	55
7.1	ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	55
7.2	ANNEXE 2. COORDONNÉES DES CENTRES DE RÉFÉRENCE, DES CENTRES DE COMPÉTENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS	57
7.3	ANNEXE 3. DIFFUSION ET FINANCEMENT DU PNDS	59
7.4	ANNEXE 4. ÉTIOLOGIES PRINCIPALES DES ICTÈRES À BILIRUBINE LIBRE (NON CONJUGUÉE) DE L'ENFANT	60
7.5	ANNEXE 5. INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE DE L'ENFANT : ÉTIOLOGIES VIRALES, MÉTABOLIQUES, TOXIQUES ET DYSIMMUNITAIRES	61
7.5.1	CAUSES INFECTIEUSES VIRALES.....	61
7.5.2	MALADIES MÉTABOLIQUES	61
7.5.2.1	Galactosémie	61
7.5.2.2	Fructosémie	61
7.5.2.3	Tyrosinémie de type 1	62
7.5.2.4	Maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale	62
7.5.2.5	Déficit en ornithine-carbamyl-transférase	62
7.5.2.6	Hémochromatose néonatale.....	62
7.5.2.7	Maladie de Wilson	63
7.5.3	INTOXICATIONS	63
7.5.4	MALADIES DYSIMMUNITAIRES	63
7.5.4.1	Hépatites auto-immunes.....	63

7.5.4.2	Syndrome d'activation macrophagique	64
7.6	ANNEXE 6. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SÉLECTION DES ARTICLES	65
	RÉFÉRENCES.....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

3 β -HSD	3 β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase
AAT	Alpha-1 antitrypsine
AB	Acide(s) biliaire(s)
AC	Acide cholique
ACDC	Acide chénodésoxycholique
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
AUDC	Acide ursodésoxycholique
AVB	Atrésie des voies biliaires
BRIC	<i>Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis</i>
Δ 4-3-oxo-R	Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase
DSAB	Déficit de synthèse des acides biliaires primaires
EH	Encéphalopathie hépatique
EI	Effet indésirable
ESI	Ionisation par électronébulisation
FILFOIE	Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant
FXR	<i>Farnesoid X receptor</i>
GGT	Gamma glutamyl-transférase
IHA	Insuffisance hépatocellulaire aiguë
IHC	Insuffisance hépatocellulaire
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PFIC	<i>Progressive familial intrahepatic cholestasis</i> (cholestase intrahépatique progressive familiale)
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
TORCH	Toxoplasmose, syphilis, VZV, parvovirus B19, rubéole, cytomégalovirus, herpès,
TP	Taux de prothrombine
VB	Voies biliaires

PREAMBULE

Le PNDS sur les déficits de synthèse des acides biliaires primaires a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives. Il s'agit de causes rares de maladie du foie chez l'enfant, qu'il faut savoir évoquer quel que soit l'âge de l'enfant (du nouveau-né à l'adolescent). Le mode de présentation est le plus souvent celui d'un ictère cholestatique et/ou d'une insuffisance hépatique. Une des caractéristiques principales est que la cholestase s'accompagne d'une absence de prurit, d'une activité normale de la gamma-glutamyl transférase (GGT) sérique et d'une concentration d'acides biliaires totaux sériques normale ou effondrée. Il est important d'identifier rapidement ces maladies, car un traitement médical efficace est disponible, permettant d'éviter une transplantation hépatique.

Les deux déficits de synthèse des acides biliaires primaires les plus fréquents responsables d'une maladie chronique du foie sont le déficit en 3β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase (3β HSD ; enzyme microsomale) et le déficit en $\Delta 4$ -3 oxostéroïde 5β -réductase ($\Delta 4$ -3-oxo-R ; enzyme cytosolique). Ces deux enzymes interviennent dans les premières étapes de la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol. Les conséquences de ces anomalies enzymatiques sont l'absence de synthèse d'acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique), indispensables pour promouvoir la sécrétion biliaire, et l'accumulation de précurseurs des acides biliaires, toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique. En l'absence de prise en charge thérapeutique, ces déficits sont responsables d'une cholestase chronique évoluant vers la cirrhose et/ou une insuffisance hépatocellulaire (IHC). Les déficits en 3β HSD et en $\Delta 4$ -3-oxo-R sont liés respectivement à un déficit biallélique des gènes *HSD3B7* et *AKR1D1*. Ces maladies ont été essentiellement rapportées chez l'enfant, mais elles peuvent être diagnostiquées chez l'adulte.

Qu'il s'agisse du déficit en 3β HSD ou du déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R, les signes qui permettent d'évoquer le diagnostic sont les suivants :

- Un ictère cholestatique (décoloration des selles, augmentation de la bilirubine conjuguée) et/ou insuffisance hépatocellulaire des premiers mois de vie ou dans l'enfance,
 - Ou un syndrome de malabsorption lipidique (stéatorrhée, signes cliniques associés aux carences en vitamines liposolubles),
 - Ou une cirrhose,
 - Ou une augmentation isolée des transaminases,
- Une absence de prurit.

Les signes biologiques principaux sont :

- Des transaminases modérément augmentées,
- Une activité GGT sérique normale,
- Une concentration sérique d'acides biliaires totaux normale ($10 \mu\text{mol/L}$).

Ces signes doivent faire adresser l'enfant sans délai vers un centre spécialisé pour identifier la cause précise de la maladie du foie.

La confirmation du diagnostic se fait dans un premier temps par l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en spectrométrie de masse. Cette analyse met en évidence une absence d'acides biliaires primaires et la présence de précurseurs anormaux d'acides biliaires spécifiques du type de déficit. Cela permet de débiter un traitement par un acide biliaire primaire. L'étude des gènes *HSD3B7* ou *AKR1D1* permet de confirmer le diagnostic dans un deuxième temps.

En l'absence de traitement, la maladie évolue vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire.

Le rationnel d'un traitement médicamenteux des déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires par les acides biliaires primaires repose sur :

1. Un rétablissement de la composante du flux biliaire dépendante des acides biliaires permettant de restituer la sécrétion biliaire et l'élimination biliaire de métabolites toxiques ;
 - Une inhibition de la production des précurseurs anormaux des acides biliaires primaires hépatotoxiques et cholestatiques par la restauration du rétrocontrôle négatif qu'exercent les acides biliaires sur la cholestérol 7 α -hydroxylase qui est une enzyme-clé dans la voie de synthèse des acides biliaires ;
 - Une amélioration de la croissance de l'enfant en corrigeant la malabsorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles.

Les patients atteints de ces déficits peuvent bénéficier d'un traitement par un acide biliaire primaire. Parmi les acides biliaires primaires, il est fortement recommandé d'utiliser l'acide cholique plutôt que l'acide chénodésoxycholique. L'acide cholique est l'acide biliaire primaire majoritaire chez l'homme et l'acide chénodésoxycholique, plus détergent que l'acide cholique, est hépatotoxique à forte dose. Aussi, seul l'acide cholique (ORPHACOL[®])¹ bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France et en Europe dans ces deux maladies.

Le traitement doit être débuté en milieu spécialisé, ainsi que la surveillance initiale sous traitement. Entre les visites auprès du médecin spécialiste du centre de référence, le pédiatre ou le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le médecin spécialiste du centre de référence.

Le traitement par acide cholique permet de surseoir à la transplantation hépatique et d'améliorer très significativement l'ensemble de la symptomatologie, de normaliser la biologie et d'améliorer les lésions histologiques hépatiques (cholestase, fibrose). Sous traitement par l'acide cholique, l'analyse des urines en spectrométrie de masse montre la présence d'acide cholique et une diminution très importante, voire une disparition des précurseurs anormaux des acides biliaires, témoignant ainsi de la restauration d'un rétrocontrôle négatif sur la voie de synthèse des acides biliaires et d'un bon équilibre métabolique. Dans le sang, l'acide cholique apparaît alors à une concentration normale.

La dose d'acide cholique recommandée pour traiter les déficits en 3 β HSD ou en Δ 4-3-oxo-R est de 5 à 15 mg mg.kg⁻¹.j⁻¹. La posologie doit être adaptée aux résultats biochimiques, en particulier l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en spectrométrie de masse. La dose maximale quotidienne d'acide cholique recommandée est de 500 mg (répartie en 2 prises), ce qui correspond à la quantité d'acides biliaires synthétisée physiologiquement chez l'adulte.

Les contacts utiles :

Le site du centre de référence : <http://www.atresievoiesbiliaires.com/index.php>

Le site de l'association: <http://www.amfe.fr/>

Le site orphanet : <http://www.orphanet.net>

Le site de la filière de santé maladies rares FILFOIE : <https://www.filfoie.com/>

¹ Laboratoires CTRS. 63, rue de l'Est - 92100 Boulogne-Billancourt - France

ARGUMENTAIRE

1 INTRODUCTION

Les déficits de synthèse des acides biliaires (DSAB) primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives caractérisées par l'absence de production des acides biliaires (AB) primaires - à savoir l'acide cholique (AC) et l'acide chénodésoxycholique (ACDC) – et l'accumulation de métabolites intermédiaires atypiques, toxiques pour le foie. Il en résulte habituellement une cholestase puis une insuffisance hépatocellulaire (IHC) irréversible et sévère en l'absence de traitement. Ces maladies ont été essentiellement décrites chez le nourrisson et l'enfant, mais elles peuvent être diagnostiquées chez l'adulte. D'autres formes de DSAB concernant d'autres types de déficit enzymatiques, s'expriment principalement sous forme d'atteinte neurologique progressive de découverte plus tardive (adolescence, âge adulte) [1-9].

1.1 CADRAGE

Ces déficits sont mieux identifiés depuis une vingtaine d'années : auparavant certains d'entre eux étaient confondus avec d'autres maladies du foie regroupées sous l'appellation « cholestases intrahépatiques familiales progressives » retrouvées dans la littérature anglo-saxonne sous les termes de « *progressive familial cholestatic cirrhosis* », « *fatal familial intrahepatic cholestasis* », « *Byler syndrome* », « *Byler's disease* », et « *progressive familial intrahepatic cholestasis* » [4, 10, 11].

Le développement de nouvelles techniques d'analyse des AB urinaires par spectrométrie de masse a permis d'identifier deux types principaux d'anomalies de la synthèse d'AB primaires, caractérisées par le déficit de deux enzymes hépatocytaires qui interviennent précocement dans la voie de synthèse des AB primaires : la 3 β -hydroxy-C27-stéroïde oxydoréductase (3 β -HSD) et la Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase (Δ 4-3-oxo-R) [12, 13]. Le clonage des gènes codant pour ces enzymes et l'identification de mutations au sein de ces gènes chez les patients présentant un profil biochimique évocateur ont permis d'établir le caractère primitif et héréditaire de ces déficits.

Le présent Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est volontairement centré sur la question des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R pour les raisons suivantes :

- Il s'agit des deux formes les plus fréquentes de DSAB à expression hépatique ;
- Leur évolution spontanée est potentiellement grave, voire rapidement fatale en l'absence de traitement ;
- La démarche diagnostique est bien définie et aisée dès lors que l'hypothèse est évoquée ;
- Ces maladies pourraient néanmoins être sous-diagnostiquées [14] ;
- Un traitement oral simple, efficace et bien toléré, est accessible en France : les patients traités peuvent espérer mener une vie normale [1, 4, 6, 15-18] ;
- Les enfants atteints sont exposés au risque de lésions hépatiques irréversibles en cas de retard diagnostique ;
- Les autres DSAB sont extrêmement rares, ou se présentent sous des tableaux cliniques bien différents.

1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

Les DSAB représentent environ 1 % à 2 % des cholestases de l'enfant [6]. Les déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R ont été décrits partout dans le monde.

Une enquête internationale publiée en 2017 a recueilli les réponses de 39 centres de pédiatrie spécialisée répartis dans 21 pays et ayant pris en charge 63 patients atteints de déficit en 3β -HSD (n = 55) ou en $\Delta 4$ -3-oxo-R (n = 8) [14] : selon les résultats, la prévalence minimale estimée de ces deux affections est de 1,13 pour 10 millions (M ; 3β -HSD : 0,99/10 M; $\Delta 4$ -3-oxo-R : 0,14/10 M) ; en France, pays qui abrite le plus grand nombre de cas décrits, la prévalence atteint 4,02 /10 M, partiellement en raison du recrutement de patients d'origine étrangère [14].

La prévalence réelle est probablement supérieure, ces maladies étant sous-diagnostiquées pour des raisons multiples : insuffisance des connaissances et d'expérience dans leur prise en charge, indisponibilité de laboratoires de biochimie spécialisés capables de poser le diagnostic métabolique, existence de formes cliniques atypiques (paucisymptomatiques, voire asymptomatiques) [14].

2 LES ACIDES BILIAIRES

Une bonne compréhension des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R passe par un bref rappel de notions relatives au métabolisme des AB.

2.1 RÔLE PHYSIOLOGIQUE

2.1.1 UN RÔLE VITAL

La bile est une solution aqueuse de composés organiques et inorganiques dont les AB, la bilirubine, le cholestérol et les phospholipides. Sa production est assurée principalement par la sécrétion d'AB au pôle biliaire des hépatocytes. Son écoulement jusqu'au duodénum permet aux AB d'y assurer l'absorption intestinale des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles [5, 19, 20]. Les AB étant produits à partir du cholestérol, la bile est la voie d'élimination principale des stérols. Elle permet aussi d'éliminer les anions organiques endogènes (bilirubine, hormones) et exogènes (xénobiotiques).

Ainsi, la bile - dont le débit quotidien normal est estimé à 600-700 ml chez l'adulte - joue un rôle vital dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme [2, 8]. Fait important pour comprendre la physiopathologie des DSAB, la présence des AB normaux est nécessaire à la sécrétion normale de la bile par l'hépatocyte que les AB stimulent par pression osmotique [8].

On comprend dès lors qu'une anomalie de la synthèse ou du transport hépatocyttaire des AB peut provoquer l'altération de la sécrétion biliaire (cholestase), un syndrome de malabsorption lipidique avec stéatorrhée et carence en vitamines liposolubles A, D, E, K.

2.1.2 CYCLE ENTEROHEPATIQUE

Le pool physiologique des AB est estimé chez l'homme adulte à 2-3 g. Il est constitué des AB primaires, des AB secondaires et des AB tertiaires. Les AB primaires, directement issus du

catabolisme du cholestérol dans le foie, sont l'acide cholique (AC ; pour 2/3 chez l'adulte) et l'acide chénodésoxycholique (ACDC ; pour 1/3). Ils sont conjugués dans le foie avec la glycine (principalement) ou avec la taurine. Dans l'iléon, sous l'action des bactéries intestinales, ces sels biliaires sont déconjugués : les AB primaires ainsi libérés sont réabsorbés ou transformés par ces mêmes bactéries, respectivement en acide désoxycholique et en acide lithocholique, qui sont les AB secondaires. Plus de 90 % des AB sont réabsorbés dans l'iléon et transportés par la veine porte vers le foie où ils sont reconjugués et resecrétés : cette recirculation métabolique intensive est le cycle entérohépatique des AB [19, 20]. Pour compenser les pertes fécales, environ 500 mg d'AB primaires sont produits de novo quotidiennement par le foie chez l'adulte normal à partir du cholestérol : cette production concerne environ 90 % du cholestérol activement métabolisé dans l'organisme.

2.2 BIOSYNTHESE

La synthèse des AB primaires est un processus complexe qui nécessite l'intervention de près d'une vingtaine d'enzymes réparties dans différents compartiments hépatocytaires (réticulum endoplasmique [microsomes], cytosol, mitochondries, peroxysomes) et emprunte au moins deux voies métaboliques [1, 7-9, 19, 21, 22].

Elle se déroule schématiquement en quatre étapes principales (Figures 1 et 2) :

- Engagement de la synthèse par hydroxylation du cholestérol ;
 - Par la voie classique (« neutre ») ou par la voie alternative (« acide ») ;
- Modification du noyau stérol ;
 - Les déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R interviennent dans cette séquence ;
- Modifications (oxydation et raccourcissement) de la chaîne latérale ;
- Conjugaison avec un acide aminé (glycine, taurine).

2.2.1 ÉTAPE D'ENGAGEMENT

2.2.1.1 Voie classique ou neutre

Dans cette voie métabolique prépondérante chez l'adulte, la modification du noyau stérol du cholestérol précède celle de la chaîne latérale. Elle débute par la conversion du cholestérol en 7 α -hydroxycholestérol par la cholestérol 7 α -hydroxylase, enzyme microsomiale appartenant au groupe des cytochromes P450 (gène *CYP7A1*), exprimée exclusivement dans le foie.

2.2.1.2 Voie alternative ou acide

Chez l'adulte, cette voie rendrait compte de 5 à 10 % seulement de la production d'AB, mais elle semble jouer un rôle prépondérant pendant les premiers mois de la vie. Elle produit essentiellement de l'ACDC. La modification de la chaîne latérale y précède celle du noyau stérol, conduisant à la production de métabolites intermédiaires acides. Elle débute par l'hydroxylation de la chaîne latérale du cholestérol par la stérol 27-hydroxylase, une enzyme mitochondriale du groupe des cytochromes P450 (gène *CYP27A1*) [1].

2.2.2 MODIFICATION DU NOYAU STEROL

Ces étapes interviennent principalement dans le compartiment microsomial et font intervenir plusieurs enzymes (**Figures 1 et 2**), parmi lesquelles la 3 β -HSD (gène *HSD3B7*) et la Δ 4-3-oxo-R (gène *AKR1D1*) qui interviennent à la fois dans la synthèse de l'AC et celle de l'ACDC.

2.2.3 MODIFICATION DE LA CHAÎNE LATÉRALE

Cette étape débute par l'oxydation de la chaîne latérale par la stérol 27-hydroxylase, la même enzyme que celle qui permet l'initiation de la synthèse par la voie acide. De fait, tous les intermédiaires, quelle que soit leur origine, sont modifiés par cette enzyme avant de devenir un AB. La chaîne latérale est ensuite progressivement raccourcie par l'intervention d'enzymes peroxysomales, notamment :

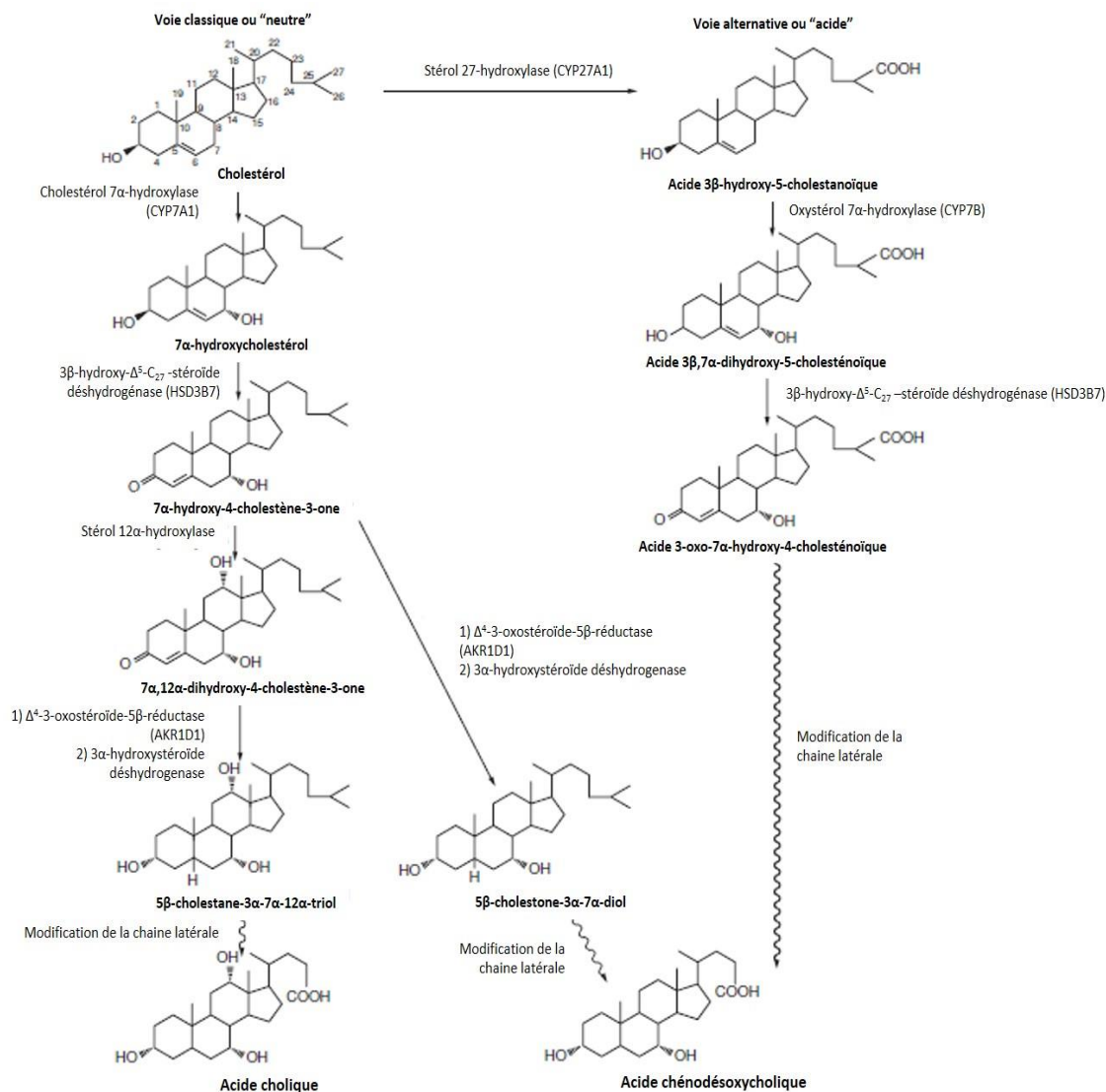
- α -méthylacyl-CoA racémase : cette enzyme agit également sur les acides gras à chaîne branchée comme l'acide phytanique : en conséquence, les mutations du gène codant (*AMACR*) entraînent simultanément une accumulation d'intermédiaires d'AB et d'acide phytanique ;
- Acyl-CoA-oxydase : des deux formes existantes chez l'homme (gènes *ACOX1* et *ACOX2*), l'*ACOX2* agit tant sur les intermédiaires des AB que sur les acides gras à chaîne branchée tels que l'acide pristanique ;
- Les protéines bifonctionnelles (gènes *EHHADH*, *HSD17B4*) [23].

2.2.4 CONJUGAISON

Cette dernière étape consiste en l'addition d'un acide aminé (glycine ou taurine) par une liaison amide, réaction catalysée par une « *Bile acid coenzyme A aminoacid N-acyltransferase* » (gène *BAAT*) ou une « *Bile acid CoA ligase* » (*SLC27A5*).

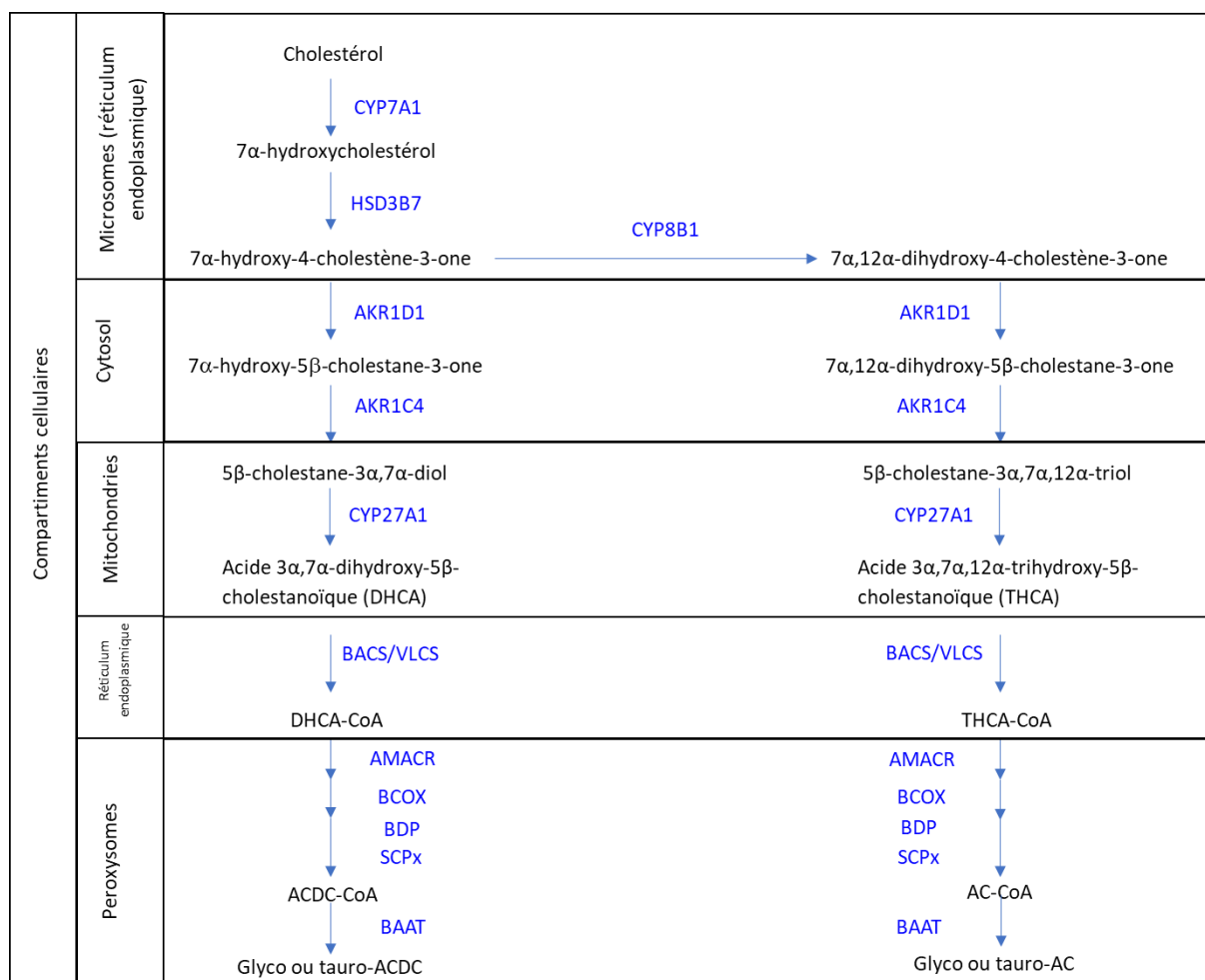
Plus de 98 % des AB excrétés par le foie sont conjugués, ce qui augmente leur caractère amphipathique (une partie de la molécule est hydrophile, permettant leur solubilité en milieu aqueux, l'autre partie est hydrophobe, permettant la création de micelles pour absorber les graisses).

Figure 1. Synthèse des acides biliaires par la voie neutre et la voie acide : vue d'ensemble.



Source : Sundaram et al. [7]

Figure 2. Représentation schématique de la biosynthèse des acides biliaires par la voie neutre (classique) [8]



AC : acide cholique ; ACDC : acide chénodésoxycholique ; AMACR : *Alpha methylacyl-CoA racemase* ; BAAT : *Bile acid* ; CoA : *Amino acid N-acyltransferase* ; BACS : *Bile acid CoA synthetase* ; BCOX : *Branched-chainacyl CoA oxidase* ; BDP : *D-bifunctional protein hydratase* ; CoA : *co-enzyme A* ; DHCA : *Dihydroxycholestanoic acid* ; SCPx : *Sterol carrier protein X* ; THCA : *Trihydroxycholestanoic acid* ; VLCS : *Very long-chain acyl CoAsynthetase*.

2.2.5 REGULATION

La biosynthèse des AB est finement régulée. Dans la voie classique, les AB inhibent l'activité de la cholestérol 7α-hydroxylase (CYP7A1), étape limitante de la voie de synthèse, par un rétrocontrôle négatif (via le récepteur nucléaire *farnesoid X receptor* [FXR]) [1, 7-9, 22]. La régulation de la voie acide est moins bien comprise.

Le passage des AB conjugués dans le canalicule biliaire est le principal facteur stimulant la formation de la bile. Chez l'Homme, la fraction de la sécrétion biliaire indépendante des acides biliaires est minoritaire.

Ainsi, en cas d'excès d'AB primaires, la synthèse des AB est inhibée par le mécanisme de rétrocontrôle via le récepteur nucléaire FXR. Inversement, le déficit en AB primaires dû à un bloc

enzymatique rend inopérant ce rétrocontrôle, et conduit à la production dérégulée de précurseurs hépatotoxiques et à une altération du flux biliaire.

Ce bref rappel permet de comprendre la physiopathologie des déficits en 3 β -HSD et en Δ 4-3-oxo-R.

2.3 DEFICITS DE SYNTHÈSE

2.3.1 VUE D'ENSEMBLE

Les déficits primaires de synthèse des AB sont liés à des mutations dans des gènes codant pour les enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'AC et de l'ACDC. Ces déficits primaires doivent être distingués des déficits secondaires, liés à des maladies qui affectent par exemple le transport des AB, la synthèse endogène du cholestérol, le nombre ou la fonction des peroxysomes, etc. (cf. ci-dessous) [21, 24].

Actuellement 10 déficits enzymatiques primitifs ont été formellement caractérisés sur les voies de biosynthèse des AB primaires. Ils sont indiqués dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Principales maladies dues à des mutations des gènes impliqués dans la synthèse des acides biliaires.

Enzyme	Gène Référence OMIM	Phénotype
Modification du noyau stérol		
Cholestérol 7 α -hydroxylase	<i>CYP7A1</i> 118455	Hypercholestérolémie, lithiase biliaire
Oxystérol 7 α -hydroxylase	<i>CYP7B1</i> 613812	Insuffisance hépatique néonatale sévère, carence en vitamines liposolubles, hyperoxystérolémie
3 β -hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -stéroïde oxydoréductase (3 β -HSD)	<i>HSD3B7</i> 607765	Ictère cholestatique néonatal ou plus tardif, malabsorption des lipides, carence en vitamines liposolubles, cirrhose
Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase (Δ 4-3-oxo-R)	<i>AKR1D1</i> 235555	Ictère cholestatique néonatal progressant rapidement vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique
Modification de la chaîne latérale		
Stérol 27-hydroxylase	<i>CYP27A1</i> 213700	Xanthomatose cérébro-tendineuse, atteinte progressive du SNC, accumulation de cholestanol et d'alcools biliaires, possible cholestase néonatale
α -méthylacyl-CoA racémase	<i>AMACR</i> 214950	Atteinte hépatique néonatale avec syndrome de malabsorption des vitamines liposolubles ; neuropathie sensitivo-motrice tardive, accumulation d'acide phytanique
Acyl-CoA-oxydase	<i>ACOX2</i> 601641	Élévation persistante ou isolée des transaminases avec fibrose hépatique, ataxie, altération intellectuelle

Tableau 1. Principales maladies dues à des mutations des gènes impliqués dans la synthèse des acides biliaries.

Enzyme	Gène Référence OMIM	Phénotype
Protéine D bifonctionnelle	<i>EHHADH</i> 607037	Hypotonie, hépatomégalie, retard de développement, accumulation d'acide pristanique et d'acides biliaries C27
Conjugaison		
Bile acid-coA amino acid N-acyltransferase	<i>BAAT</i> 607748	Cholestase néonatale Malabsorption et carence en vitamines liposolubles
Bile acid CoA ligase	<i>SLC27A5</i> 603314	Cholestase néonatale Malabsorption et carence en vitamines liposolubles

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man.

Sources : Russel [9], Sundaram et al. [7], Monte et al. [8], Corso et al. [2].

2.3.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE HEPATIQUE

Comme le montre le **Tableau 1**, chaque type de déficit enzymatique est associé à un phénotype particulier.

La physiopathologie des lésions hépatiques induites par les déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R associe la synthèse défectueuse d'AB normaux nécessaires au flux biliaire et une accumulation de métabolites atypiques, toxiques et cholestatiques. Leur production est amplifiée par la perte du rétrocontrôle négatif des AB normaux (absents) et atypiques (non efficaces) sur la cholestérol 7 α -hydroxylase, enzyme limitante de la voie métabolique classique [25]. Il en résulte une destruction des hépatocytes par stress oxydatif et apoptose, une cholestase et une concentration des AB primaires conjugués normaux dans la lumière intestinale insuffisante pour pouvoir assurer l'absorption satisfaisante des graisses (d'où une stéatorrhée) et des vitamines liposolubles [1, 7, 8].

De plus, l'absence d'AB primaires dans la bile augmente sa lithogénicité et peut favoriser l'apparition d'une lithiase biliaire.

3 DEFICITS EN 3 β -HSD ET Δ 4-3-OXO-R : DIAGNOSTIC POSITIF

3.1 DEFICIT EN 3 β -HSD

Comme cela a été indiqué ci-dessus, la 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase (3 β -HSD) est impliquée dans la 2^e étape de la synthèse des AB primaires par la voie classique, qui permet la conversion du 7 α -hydroxycholestérol en 4-cholestène-3-one. Le déficit de cette enzyme, initialement décrit chez un enfant issu d'une famille consanguine [12], est lié à des mutations du gène *HSD3B7* [1, 26, 27] et est associé à l'accumulation de 7 α -hydroxycholestérol dans l'hépatocyte. Plus de 70 autres cas ont été rapportés dans la littérature [14], dont une série française de 13 cas [15] et une série anglaise de 13 cas [16].

3.1.1 SIGNES D'APPEL CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Les descriptions de la littérature ont permis d'appréhender l'expression clinique variable de cette maladie [1, 4, 10, 12, 13, 16, 28-32].

3.1.1.1 Expression clinique

Le déficit en 3 β -HSD doit être évoqué devant tout ou partie des signes cliniques suivants :

- Un ictère cholestatique du nouveau-né ou une cholestase d'installation plus progressive du nourrisson ou du petit enfant (l'âge médian du diagnostic était de 1,3 ans dans la série anglaise) ;
- Une pathologie (cholestatique) chronique du foie mal étiquetée, avec fibrose évoluant vers une cirrhose constituée ;
- Un syndrome de malabsorption lipidique (stéatorrhée, sans pathologie digestive ou pancréatique) responsable de carences en vitamines liposolubles, symptomatiques ou pas ;
 - Manifestations hémorragiques du déficit en vitamine K ;
 - Rachitisme ou hypocalcémie symptomatique du déficit en vitamine D ;
 - Abolition des réflexes ostéotendineux en rapport avec un déficit en vitamine E ;
 - Voire manifestation ophtalmologique du déficit en vitamine A ;
- Le prurit est absent ou rare ;
- La palpation retrouve une hépatomégalie, voire une hépatosplénomégalie ;
- Ce tableau survenant dans un contexte de consanguinité connue ou méconnue, voire d'antécédents d'hépatopathie chronique non identifiée dans la fratrie.

3.1.1.2 Examens de biologie courante

Le bilan biologique sanguin de routine montre :

- Une augmentation de la bilirubine conjuguée ;
- Une augmentation des transaminases ;
- Une activité normale de la gamma glutamyl-transférase (GGT) ;
- Et - fait capital - une concentration normale d'AB totaux, contrastant avec les signes cliniques de cholestase (selles décolorées, etc.).

Par ailleurs, on note :

- Une cholestérolémie normale ou basse ;
- Des concentrations sériques souvent abaissées de 25-OH vitamine D, vitamine E et vitamine A, et un allongement du temps de Quick/une diminution du taux de prothrombine (TP) (carence en vitamine K).

3.1.1.3 Échographie abdominale

L'échographie abdominale est généralement peu contributive au diagnostic en montrant la présence d'une hépatomégalie, voire d'une splénomégalie.

Plus rarement, mais de façon intéressante, elle peut mettre en évidence la présence de microkystes rénaux corticomédullaires (images kystiques rénales) [15, 27, 32], sans retentissement sur la fonction rénale, signalés aussi dans le déficit en oxystérol 7 α -hydroxylase [33].

L'échographie est surtout utile pour éliminer une pathologie des voies biliaires (VB). Une lithiasie biliaire peut parfois être présente [18].

3.1.1.4 Histologie hépatique

Non indispensable au diagnostic d'un déficit en 3β -HSD ou $\Delta 4$ -3-oxo-R [32], l'histologie hépatique montre des aspects variables selon le mode de présentation de la maladie et son stade évolutif [7], pour l'essentiel une cholestase hépatocytaire et/ou canaliculaire, sans aspect d'obstacle biliaire, parfois une image d'hépatite à cellules géantes et une fibrose portale et lobulaire avec fibrose septale ou cirrhose, selon le stade évolutif.

3.1.2 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

La confirmation du diagnostic repose sur l'étude métabolique et génétique du patient.

En pratique, l'exclusion des autres causes possibles d'un tableau clinique comparable (cf. chapitre Diagnostic différentiel, ci-dessous) doit être effectuée en même temps.

3.1.2.1 Métabolique

La confirmation initiale du diagnostic repose sur l'analyse des AB urinaires (et sériques) en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS), ou une spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) avec une ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS) ou plus récemment par électrobulbion (ESI-MS/MS) [12, 13, 16, 34, 35]. Ces dosages sont effectués par des laboratoires très spécialisés. Ils mettent en évidence un profil d'excrétion urinaire spécifique à chaque DSAB, signant le diagnostic.

Dans le déficit en 3β -HSD, l'étude métabolique des urines montre une excrétion élevée d'AB, cohérente avec la cholestase, mais qualitativement anormale :

- Absence ou concentrations basses (traces) d'AB primaires ;
- Présence en quantité de métabolites intermédiaires atypiques (3β -hydroxy- $\Delta 5$).

En pratique, l'analyse des AB urinaires permet également de suivre la réponse au traitement et d'adapter les doses : une posologie correctement adaptée est associée à la disparition de ces métabolites atypiques ou à leur persistance à l'état de traces (cf. chapitre Traitement ci-après).

La 3β -HSD est aussi exprimée dans les fibroblastes et son activité peut donc y être mesurée (en utilisant le 7α -hydroxycholestérol comme substrat) : elle est indétectable chez les enfants atteints, tandis que les sujets hétérozygotes conservent une activité enzymatique mesurable [27, 36].

3.1.2.2 Génétique

Le déficit en 3β -HSD est une maladie autosomique récessive, dont de nombreux cas ont été observés dans un contexte de consanguinité.

Le gène codant l'enzyme (*HSD3B7*) a été cloné ce qui a permis d'identifier des mutations délétères, prouvant le caractère primitif du déficit [26]. Une quinzaine de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été identifiées à ce jour [26, 27, 32, 37].

On n'a pas identifié à ce jour de corrélation entre le type de mutation et l'expression phénotypique de la maladie [15]. L'étude génétique en biologie moléculaire peut actuellement utiliser deux méthodes (méthode de Sanger, ou analyse d'un panel de gènes ciblés).

3.1.3 FORMES CLINIQUES : DIVERSITE DES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans sa forme typique, la plus fréquente, le déficit en 3 β -HSD se présente sous un tableau évocateur chez le nourrisson ou le petit enfant :

- Cholestase, avec ou sans syndrome de malabsorption, associée à une concentration normale des AB et GGT sanguins ;
- Hépatomégalie ;
- Mais absence de prurit ;
- Bilirubinémie conjuguée et/ou transaminases augmentées.

Néanmoins, la maladie peut se démasquer à tout âge et revêtir des formes d'expression clinique très diverses, qui repoussent la cholestase à l'arrière-plan [5, 6, 15, 16, 24, 28, 32, 38, 39].

Ainsi, les circonstances de découverte suivantes ont été décrites chez l'enfant :

- Forme asymptomatique, découverte par un dépistage familial systématique à un âge variable (8 semaines - 3 ans ; en raison d'un déficit en 3 β -HSD avéré et/ou de décès précoces par cirrhose dans la fratrie), sans signes cliniques ou biologiques d'atteinte hépatique [16] ;
- Hépatopathie néonatale ou de la petite enfance spontanément résolutive [38, 39] ou évoluant par poussées-rémissions [16], avec ou sans signes associés de carence en vitamines liposolubles (ex. rachitisme) ;
- Forme « digestive » où prédominent la stéatorrhée et les signes de carences en vitamines liposolubles [28] ;
- Forme paucisymptomatique : par exemple, nourrisson ayant une hépatomégalie et un retard pondéral isolés, sans antécédents d'ictère, un bilan hépatique quasi normal et des images kystiques des reins à l'échographie [32]

Dans d'autres cas (isolés), la découverte a été plus tardive, chez l'adolescent ou l'adulte :

- Adolescent ayant une hépatopathie chronique [5, 6], voire une cirrhose compliquée d'hémorragie digestive [16] ;
- Adulte d'une vingtaine d'années ayant une hépatopathie chronique ou une cirrhose d'étiologie inconnue, avec ou sans antécédents évocateurs personnels et/ou familiaux (ex. antécédents de cholestase néonatale et rachitisme, spontanément résolutifs pendant la grande enfance, décès précoces de cirrhose dans la fratrie)[38, 40]
- Forme asymptomatique découverte par une enquête génétique familiale chez un adulte âgé de plus de 30 ans [39].

Ces exemples illustrent la diversité des expressions phénotypiques de la maladie, la nécessité de savoir évoquer l'hypothèse d'un DSAB devant une hépatopathie chronique mal étiquetée du grand enfant ou de l'adulte et celle d'une enquête génétique familiale après la confirmation de tout nouveau cas [16, 39].

3.2 DEFICIT EN Δ 4-3 OXOSTEROÏDE 5 β -REDUCTASE (Δ 4-3-oxo-R)

3.2.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Le déficit en Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase (Δ 4-3-oxo-R) est nettement plus rare que celui en 3 β -HSD (prévalence estimée 0,14 pour 10 millions vs. 0,99 pour 10 millions) [14], dont il se démarque

aussi par une expression plus précoce (vers 3 mois), plus intense aux plans clinique et biologique et un potentiel évolutif vers l'IHC plus sévère et plus rapide [24].

Ces caractéristiques incitent à affirmer le diagnostic et à mettre en route le traitement le plus précocement possible, avant la constitution de lésions irréversibles.

3.2.1.1 Tableau évocateur

La maladie a été initialement décrite chez deux jumeaux monozygotes, sans consanguinité parentale [13]. Le diagnostic est à évoquer devant un tableau associant [1] :

- Un ictère néonatal à bilirubine conjuguée, avec transaminases augmentées, mais GGT normale ;
- Des signes de malabsorption des vitamines liposolubles : par exemple, rachitisme, concentration abaissée de vitamine E, trouble de la coagulation, corrigé par l'injection de vitamine K ;
- Voir un tableau d'insuffisance hépatocellulaire aiguë du nouveau-né ou du nourrisson.

3.2.1.2 Confirmation du diagnostic

L'étude des urines en spectrométrie de masse montre la présence de métabolites atypiques avec prédominance de dérivés de type hydroxy-oxo-acides biliaires conjugués et des allo-acides biliaires (5α -H). Il est à noter que le profil métabolique n'est pas pathognomonique d'un déficit primaire en $\Delta 4$ -3-oxo-R : cette enzyme étant sensible à toute atteinte hépatique avancée, quelle qu'en soit l'origine (ex. hémochromatose néonatale.), il peut en résulter un déficit secondaire de son activité, associé à un profil d'excrétion urinaire qualitativement proche [7, 13, 24, 41-44] Un déficit génétique primitif en $\Delta 4$ -3-oxo-R est très probable si la proportion d'AB urinaires $\Delta 4$ -3-oxo atteint ou dépasse 70 % [45].

Après l'identification de la structure du gène codant pour l'enzyme (*AKR1D1*) [46, 47], la preuve du caractère primitif du déficit a été apportée par la mise en évidence de mutations chez les patients atteints [45, 48]. L'étude génétique en biologie moléculaire peut actuellement utiliser deux méthodes (méthode de Sanger, ou analyse d'un panel de gènes ciblés).

3.3 EN PRATIQUE

En résumé, les déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R sont à évoquer devant des tableaux variés [14] :

- Un nouveau-né, nourrisson ou enfant ayant une cholestase avec GGT normale ;
- Une insuffisance hépatocellulaire aiguë ou chronique ;
- Une cholestase chronique ou une hépatopathie d'étiologie inconnue, avec des AB totaux sériques normaux ou abaissés et une absence de prurit ;
- Un syndrome de malabsorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles (secondaire à la cholestase et non à une pathologie digestive ou pancréatique) : stéatorrhée, déficits en vitamines liposolubles ;
- Une perturbation isolée inexpliquée de la biologie hépatique ;
- Des antécédents familiaux de cholestase ou d'insuffisance hépatocellulaire, une consanguinité.

La confirmation du diagnostic repose sur :

- L'analyse des AB urinaires en spectrométrie de masse ;
- L'étude moléculaire des gènes *HSD3B7* et *AKR1D1*.

4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R est discuté selon l'âge et le type de présentation : ictère cholestatique, insuffisance hépatocellulaire, syndrome de malabsorption avec cholestase chronique ou cirrhose.

Ces cadres recouvrent un champ extrêmement vaste de l'hépatologie pédiatrique, voire celle de l'adulte, que le présent document n'a pas vocation à discuter de façon détaillée. Le lecteur intéressé se reportera aux ouvrages et articles de référence. Par exemple, les sociétés européenne (ESPGHAN) et nord-américaine (NASPGHAN) de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique ont récemment publié les nouvelles recommandations pour la prise en charge diagnostique de la cholestase néonatale [49].

On se contentera ici de souligner les arguments qui permettent d'orienter la démarche en excluant les principaux diagnostics différentiels des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R. Comme cela a été indiqué ci-dessus, ces derniers se caractérisent par un tableau évocateur qui associe le plus souvent :

- Ictère cholestatique, cholestase chronique, ou, plus rarement, tableau d'insuffisance hépatocellulaire ;
- Activité de la GGT normale dans le sang ;
- Concentration sérique d'AB normale (si mesurées par une méthode enzymatique chez un patient non traité par acide ursodésoxycholique [AUDC]) ;
- Voies biliaires non dilatées à l'échographie ;
- Absence de prurit (qui de toute manière ne se manifeste qu'à partir de l'âge de 4 à 5 mois).

La grande majorité des autres étiologies d'ictère cholestatique – mais pas toutes - est au contraire associée à des concentrations sériques augmentées de GGT et d'AB [49, 50], donnée très contributive au diagnostic différentiel des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R. La plupart de ces affections sont caractérisées par la gravité de leur potentiel évolutif.

Les praticiens de premiers recours sont appelés à jouer un rôle crucial dans la prise en charge initiale et l'orientation des sujets atteints vers les structures spécialisées.

4.1 CHOLESTASE DU NOUVEAU-NE / NOURRISSON

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile.

Fréquente de manière transitoire en période néonatale en raison de l'immaturation des systèmes enzymatiques de synthèse et de transport des AB dans le cycle entéro-hépatique (incidence estimée de 1/2500 naissances), une cholestase qui persiste ou apparaît après 10 - 15 jours témoigne toujours d'un état pathologique, constitue la première cause d'hospitalisation dans un service d'hépatologie pédiatrique et le motif principal de transplantation hépatique l'enfant [31, 49].

La cholestase s'accompagne toujours d'une augmentation de la concentration sanguine d'AB totaux (> 10 μ mol/L) mesurée à jeun, sauf dans les DSAB. Inversement, une augmentation des AB totaux ne

signe pas toujours une cholestase (les fistules porto-systémiques sont associées à des mécanismes de sécrétion biliaire normaux).

La cholestase peut être ictérique ou anictérique selon qu'un ictère est présent ou non. L'ictère correspond à l'accumulation de la bilirubine dans les téguments. La bilirubine est produite sous forme libre (non conjuguée appelée aussi indirecte) de manière endogène et physiologique puisqu'elle résulte de la dégradation de l'hémoglobine et des protéines héminiques. Elle est transportée dans le sang par l'albumine jusqu'à l'hépatocyte, où elle est conjuguée à l'acide glucuronique par l'uridine diphospho glucuronosyltransférase, codée par le gène *UGT1A1*. L'activité de cette enzyme ne s'élève qu'après la naissance pour atteindre des valeurs de type adulte vers l'âge de trois mois.

La conjugaison de la bilirubine augmente sa solubilité et facilite sa sécrétion dans la bile. Une fois excrétée dans le tube digestif, la bilirubine est modifiée par les bactéries digestives et transformée en urobilinogène et stercobilinogène/stercobiline (responsable de la coloration des selles chez le nouveau-né et l'enfant non diversifié).

4.1.1 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.1.1.1 Confirmer la cholestase

Au plan biologique, une cholestase est évoquée dès que la valeur de la bilirubine conjuguée est supérieure à 17 $\mu\text{mol/L}$ (ou 10 mg/L), ou quand la bilirubine conjuguée représente plus de 20 % de la bilirubine totale. L'ictère devient cliniquement détectable à partir d'une concentration sanguine de bilirubine totale supérieure à 40 ou 50 $\mu\text{mol/L}$ [31, 49, 51]. À l'état normal, la bilirubine circule dans le plasma principalement sous forme non conjuguée (libre) liée à l'albumine, une fraction seulement (< 5 %) circulant sous forme conjuguée [20]. Une hyperbilirubinémie à bilirubine libre ne relève jamais d'une cholestase. À l'inverse, une hyperbilirubinémie conjuguée n'est en théorie pas synonyme de cholestase : cependant les affections qui pourraient expliquer la dissociation des deux facteurs (syndrome de Rotor et syndrome de Dubin-Johnson) sont rares et, en pratique, l'hyperbilirubinémie conjuguée doit faire évoquer une cholestase.

Cependant, sur le plan biologique, une cholestase n'est confirmée que devant une élévation des AB sériques ou - dans le cas des DSAB - devant un profil anormal des AB sériques et urinaires, associé à des AB sériques normaux.

Ainsi, on distingue les ictères à :

- Bilirubine non conjuguée (libre), par :
 - Augmentation de la production de bilirubine libre (hémolyse) ;
 - Défaut de conjugaison.
- Bilirubine conjuguée, par :
 - Défaut de sécrétion biliaire, c'est-à-dire cholestase ;
 - Insuffisance hépatocellulaire ;
 - Exceptionnellement, par déficits génétiques spécifiques des transporteurs canaliculaires ou sinusoïdaux de la bilirubine conjuguée.

Un premier bilan doit être réalisé par tout praticien prenant en charge un nouveau-né qui reste ou devient ictérique à 14 jours ou au-delà [49]. Ce bilan associe un examen clinique soigneux, un bilan biologique simple et une échographie abdominale. Le diagnostic étiologique précis est établi en

milieu spécialisé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et moléculaires.

Chez le nouveau-né et l'enfant, le diagnostic de cholestase doit être évoqué devant plusieurs signes qui peuvent être isolés ou associés : ictère, décoloration des selles, prurit (après l'âge de 4 à 5 mois), malnutrition, carence en vitamines liposolubles pouvant se manifester par un syndrome hémorragique (coagulopathie par carence en vitamine K), hépatomégalie, anomalies de la biologie hépatique ou de l'échographie abdominale.

Les causes principales des cholestases du nouveau-né et de l'enfant, ainsi que le siège de la lésion, sont énumérées au **Tableau 2**.

Tableau 2. Principales étiologies des cholestases du nouveau-né et de l'enfant, selon le siège de la lésion.

VB EXTRAHÉPATIQUES 5 % des cas chez le nouveau-né • Pathologie lithiasique • Dilatation congénitale de la VBP (kyste du cholédoque) • Autres : sténose congénitale de la VBP, perforation spontanée des VB, tumeur
VB EXTRA ET INTRAHÉPATIQUES 47,5 % des cas chez le nouveau-né • Atrésie des voies biliaires (syndrome de polysplénie 10 %) • Cholangite sclérosante néonatale, dont syndrome NISCH et déficit en DCDC2 • Autres : cholangite sclérosante primitive (grand enfant)
VB INTRAHÉPATIQUES ET ATTEINTES HÉPATOCELLULAIRES 47,5 % des cas chez le nouveau-né • Déficit en alpha-1 antitrypsine • Infections ○ Fœtopathies : CMV, toxoplasmose, syphilis, rubéole ○ Infection bactérienne périnatale ○ Infection urinaire postnatale (<i>E. coli</i>) • Paucité des voies biliaires (ou ductopénie) : syndrome d'Alagille • Mucoviscidose • Déficiences de synthèse des acides biliaires primaires • Autres causes de cholestase génétique hépatocytaire : PFIC 1-3, déficits en TJP2 (PFIC4), en FXR (PFIC5), en myosine 5b (PFIC6), BRIC, syndrome ARC, déficit en UNC45A • Autres ○ Maladie de surcharge : maladie de Gaucher, Wolman, Niemann-Pick type C ○ Déficit en citrine, hypercholanémie familiale ○ Déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale ○ Maladies peroxysomales ○ Déficit en cortisol (hypocorticisme ou hypopituitarisme) ○ Cholestase néonatale transitoire
DIVERS • Nutrition parentérale exclusive prolongée • Syndrome de « bile épaisse » (post-hémolyse) • MVO et GVH hépatiques post-greffe de moelle osseuse

Tableau 2. Principales étiologies des cholestases du nouveau-né et de l'enfant, selon le siège de la lésion.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cholestase médicamenteuse • Cholangiociliopathies |
|--|

GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; MVO : maladie veino-occlusive ; PFIC : cholestase intra hépatique progressive familiale ; VB : voie biliaire ; VBP : voie biliaire principale.

4.1.1.1.1 Ictère du nouveau-né : premiers réflexes

Si l'ictère persiste ou apparaît après 10-15 jours de vie, la nature cholestatique de l'ictère doit être systématiquement suspectée. Tout nouveau-né atteint d'un ictère cholestatique doit faire l'objet d'une prise en charge sans délai, voire urgente, car l'étiologie la plus fréquente à cet âge (45 % des cas) - à considérer en priorité jusqu'à preuve du contraire - est l'atrésie des voies biliaires (AVB), maladie dont le pronostic dépend de la précocité de l'intervention chirurgicale correctrice [51-54].

Par ailleurs, il faut systématiquement administrer dès que possible une injection parentérale de vitamine K (10 mg), surtout si l'on envisage de pratiquer une ponction-biopsie hépatique (PBH), pour prévenir les complications hémorragiques résultant d'un trouble de la coagulation par carence d'absorption de la vitamine K

En normalisant le TP, l'injection de vitamine K permet aussi de différencier les ictères cholestatiques (qui se caractérisent par ailleurs par un facteur V normal) des ictères par insuffisance hépatocellulaire (taux abaissé de facteur V et absence de correction du TP après injection de vitamine K).

4.1.1.1.2 Éliminer les ictères à bilirubine libre

Fait important, le dosage des concentrations sanguines de bilirubine totale et conjuguée permet d'éliminer d'emblée les ictères à bilirubine libre, beaucoup plus fréquents en pratique, qui répondent à des mécanismes physiopathologiques très différents, et qui présentent des caractéristiques cliniques distinctes : urines claires, selles colorées, absence d'hépatomégalie.

Leurs étiologies sont rappelées pour mémoire en **Annexe 4 (Tableau 8)**. En ce qui concerne le nouveau-né, deux cas particuliers doivent être signalés, pour ne pas égarer indûment la discussion du diagnostic différentiel des ictères cholestatiques :

- L'ictère physiologique du nouveau-né, à bilirubine libre, est très fréquent puisqu'il est observé chez 60 % des nouveau-nés à terme (et chez 80 % des nouveau-nés prématurés). Il résulte d'une hémolyse physiologique et d'une immaturité de la glucuronoconjugaison ;
- L'ictère « au lait de mère » est observé chez 2 à 3 % des nouveau-nés ou des jeunes nourrissons bénéficiant d'un allaitement maternel. Peu intense, il n'a pas de valeur pathologique et se prolonge pendant toute la durée de l'allaitement maternel. Sa cause précise est encore inconnue.

Dans ces deux étiologies, l'examen clinique est normal en dehors de l'ictère. En particulier, les selles sont normalement colorées.

4.1.1.2 Examen clinique

L'interrogatoire et l'examen physique peuvent apporter des éléments d'orientation étiologique de grande valeur, notamment chez le nouveau-né (**Tableau 3**) [49, 51, 52].

L'interrogatoire explore les antécédents familiaux, le déroulement de la grossesse, de la période pré-, péri- et postnatale, le résultat des tests de dépistage néonataux, la couleur des selles et des urines, les médicaments reçus, les modes d'alimentation. L'examen physique évalue l'état général de l'enfant (tachycardie, pâleur), le statut abdominal (recherche d'une hépatomégalie notamment), la couleur des selles et des urines, l'état nutritionnel, l'existence de signes extra-hépatiques et de malformations pouvant orienter vers un diagnostic spécifique [49].

Tableau 3. Diagnostic étiologique de la cholestase néonatale : apports de l'examen clinique.

INTERROGATOIRE	
Autres membres de la famille affectés	Transmission autosomique dominante
Consanguinité	Transmission autosomique récessive
Infection materno-fœtale	TORCH (dont syphilis congénitale)
Prurit/cholestase gravidique/lithiase	PFIC, BRIC
Échographie fœtale	Atrésie des voies biliaires, kyste du cholédoque, duplication intestinale
Infection néonatale, infection urinaire	Cholestase dans le cadre d'une infection
Vomissements / irritabilité	Trouble métabolique, sepsis
Selles Décolorées Expulsion du méconium > 48h Diarrhée	Obstruction des VB Mucoviscidose Infectieux, PFIC-1
Prématurité et nutrition parentérale	PNAC
EXAMEN CLINIQUE	
Altération de l'état général, signes vitaux	Maladie aiguë, infection, sepsis
Poids/taille	État nutritionnel
Inspection des couches Selles décolorées (5–7 sur la carte colorimétrique*) + urines foncées	Obstruction des voies biliaires
Signes dysmorphiques, souffle cardiaque, embryotoxon postérieur	Syndrome d'Alagille
Distension abdominale, ascite, hépatomégalie, consistance foie, rate, masses	Hépatopathie décompensée, néoplasie, kyste du cholédoque
Altération état neurologique	Maladie métabolique, hépatopathie décompensée
Hypoplasie des organes génitaux externes masculins	Panhypopituitarisme

BRIC : *benign recurrent intrahepatic cholestasis* ; PFIC : *progressive familial intrahepatic cholestasis* ; PNAC : *parenteral nutrition associated cholestasis* ; TORCH : Toxoplasmose, Autres (syphilis, VZV, parvovirus B19), Rubéole, Cytomégalo virus et Herpès, VB : voies biliaires.

*cf. http://www.alertejaune.com/media/depliant_alerte_jaune_2013_007958700_1325_22102013.pdf

Fait capital, l'ictère cholestatique s'accompagne de signes cliniques évocateurs : décoloration prolongée, partielle ou complète des selles, urines foncées colorant les couches, et hépatomégalie le plus souvent. Deux aspects sont à évaluer avec une attention particulière :

- Le degré et la durée de la décoloration des selles : la couleur des selles doit être idéalement appréciée après suppression de tout élément susceptible d'en modifier la teinte, et en s'aidant d'une carte colorimétrique ;

- Une décoloration complète et prolongée des selles pendant plus de 7 jours doit faire évoquer a priori, et jusqu'à preuve du contraire, le diagnostic d'AVB ;
- Néanmoins, elle n'est pas spécifique de l'AVB et peut être observée au cours d'autres affections : mucoviscidose, syndrome d'Alagille, déficit en alpha-1 antitrypsine, ou cholangite sclérosante néonatale ;
- La taille et la consistance de l'hépatomégalie : une hépatomégalie importante débordant franchement le rebord costal et de consistance ferme ou dure doit faire évoquer a priori une AVB.

Ainsi, une décoloration complète et prolongée des selles avec une hépatomégalie ferme, ou un situs inversus abdominal ou thoracique rendent par argument de fréquence le diagnostic d'AVB très probable sur les seules données cliniques.

Lorsque la décoloration des selles est incomplète ou intermittente, l'identification des causes de cholestase est précisée en quelques jours d'observation par la combinaison d'une échographie abdominale et d'examen spécifiques de chaque cause évoquée.

4.1.1.3 Bilan biologique d'orientation

Le bilan biologique initial recommandé associe [49] :

- Numération formule sanguine, réticulocytes ;
- Bilan d'hémostase (TP, facteur V) ;
- Bilan hépatique : bilirubine totale et conjuguée, transaminases (ASAT, ALAT), GGT, AB totaux ;
- Glycémie ;
- Vérification de la valeur de la trypsine immunoréactive sur le dépistage néonatal ;
- Concentration sérique d' α 1-antitrypsine ;
- Sérologie syphilis, TORCH ;
- Prélèvements et mises en culture de milieux divers (hémocultures, urines, etc.) en cas syndrome infectieux/altération de l'état général.

Contrairement à l'adulte [20], la valeur des phosphatases alcalines n'est pas contributive chez l'enfant pour évaluer la cholestase, car à cet âge l'isoforme osseuse prédomine [51].

4.1.1.4 Échographie abdominale

Examen sensible et non invasif, l'échographie abdominale doit être réalisée à jeun (≥ 6 h) et vise à apprécier l'état des voies biliaires, des vaisseaux et du parenchyme hépatique [49].

Elle recherche prioritairement l'existence d'une anomalie des voies biliaires, dont la présence oriente vers une cholestase par obstruction associée à une dilatation des voies biliaires en amont (lithiase, kyste du cholédoque) ou à d'éventuels signes évocateurs - mais non spécifiques - du diagnostic d'AVB : anomalies morphologiques de la vésicule biliaire (absence, petite taille, absence de contraction lors de la prise orale), convergence biliaire hyperéchogène / « *triangular cord sign* », etc. [51, 55], kyste du hile hépatique. L'échographie est aussi contributive au diagnostic d'AVB si elle montre des éléments du syndrome de polysplénie (cf. ci-dessous).

Les résultats doivent être interprétés avec prudence, car la visualisation de la vésicule biliaire ou un aspect échographique normal ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'AVB non syndromique, limitée aux canaux hépatiques [49].

Au total, l'échographie abdominale est surtout très utile pour affirmer ou exclure une cause extrahépatique (kyste, lithiase, etc.).

Les mesures des élastométries hépatiques, voire spléniques, pourraient également être utiles, mais ne sont pas actuellement validées dans cette situation.

4.1.1.5 Histologie hépatique, immunomarquage hépatocytaire

L'étude histologique du tissu hépatique après PBH à l'aiguille est pratiquée si l'étiologie de la cholestase n'est pas identifiée rapidement. Elle constitue alors une étape cruciale de la démarche diagnostique, car l'interprétation par un anatomopathologiste expérimenté permet de poser le diagnostic exact dans plus de 90 % des ictères cholestatiques [17, 49, 56]. Elle permet aussi d'effectuer un immunomarquage des protéines impliquées dans certaines cholestases génétiques.

L'examen recherche avant tout des signes d'obstacles sur les voies biliaires : fibrose portale, prolifération de voies biliaires et bouchon de bile dans les voies biliaires. Leur présence doit faire réaliser rapidement une opacification des voies biliaires.

Une étude immunohistochimique avec des anticorps spécifiques dirigés contre diverses protéines impliquées dans les cholestases (cf. ci-dessous) permet parfois d'orienter l'enquête vers une cause génétique.

4.1.1.6 Opacification des voies biliaires

Selon l'aspect échographique de la vésicule biliaire à l'échographie, l'opacification des voies biliaires est réalisée par cholécystographie transhépatique, cholangiographie rétrograde, ou cholangiographie directe au cours d'une laparotomie exploratrice (*gold standard* de la méthode) en cas de forte suspicion d'AVB [49]. La cholangio-pancréatographie par résonance magnétique et la scintigraphie hépatobiliaire sont peu contributives.

4.1.1.7 Analyse des lipides biliaires

La mesure des concentrations des AB et des phospholipides dans la bile (recueillie pendant la procédure d'opacification) contribue à affiner le diagnostic différentiel, notamment entre différents types de PFIC (cf. ci-après).

4.1.1.8 Analyses génétiques par biologie moléculaire

Grâce aux nouveaux outils de séquençage, l'analyse de l'ADN du patient par biologie moléculaire est dorénavant un moyen de diagnostic rapide et efficace pour étudier un panel de gènes impliqués dans les cholestases de l'enfant.

L'interprétation des résultats nécessite une confrontation des résultats génétiques aux données phénotypiques (clinique, biologique, radiologique et histologique). Le diagnostic moléculaire, nécessaire à l'étude des corrélations génotype-phénotype, permet parfois de préciser le pronostic et de proposer des traitements personnalisés.

Il est probable que de telles études permettront au cours des prochaines années d'identifier de nouvelles causes de cholestase hépatocytaire génétique. De plus, un diagnostic moléculaire anténatal peut être proposé quand les mutations sont identifiées et leur transmission établie.

4.1.1.9 Stratégie par étapes, algorithmes décisionnels

Si ces explorations, dont la PBH, ne permettent pas d'identifier l'étiologie de la cholestase, l'observation de l'enfant en milieu hospitalier doit être poursuivie. Schématiquement, deux évolutions sont alors possibles :

- Normalisation rapide de la couleur des selles (en 15 jours) : on peut dans ce cas envisager le diagnostic de cholestase néonatale transitoire ; il faudra cependant poursuivre une surveillance clinique et biologique prolongée (≥ 1 an) en ambulatoire pour s'assurer de la guérison complète ;
- L'absence de recoloration franche des selles conduit à répéter la PBH, voire à pratiquer une opacification des voies biliaires qui peut mettre en évidence une cholangite sclérosante.

Ainsi, dans une optique pragmatique, le diagnostic différentiel des cholestases de l'enfant doit suivre une démarche par étapes, méthodique, réalisée en coopération avec un centre spécialisé et sous couvert d'une observation en milieu hospitalier.

4.1.1.9.1 Chez le nouveau-né

Chez nouveau-né, il est proposé d'explorer en priorité deux types d'étiologies [49, 51] qui :

- Celles qui nécessitent un traitement urgent : AVB, infection urinaire/sepsis, déficit en cortisol ;
- Les étiologies facilement détectables : syndrome d'Alagille, kyste du cholédoque, mucoviscidose, déficit en α -1 antitrypsine.

À cette période la démarche est dominée par la crainte de méconnaître une AVB (**Figure 3**) et s'attache à éviter certaines erreurs dont les conséquences pourraient être très délétères (**Tableau 4**).

Par ailleurs, tout nouveau-né suspect de cholestase doit recevoir une injection parentérale de 10 mg de vitamine K.

Figure 3. Cholestase néonatale : conduite pratique et étapes du diagnostic

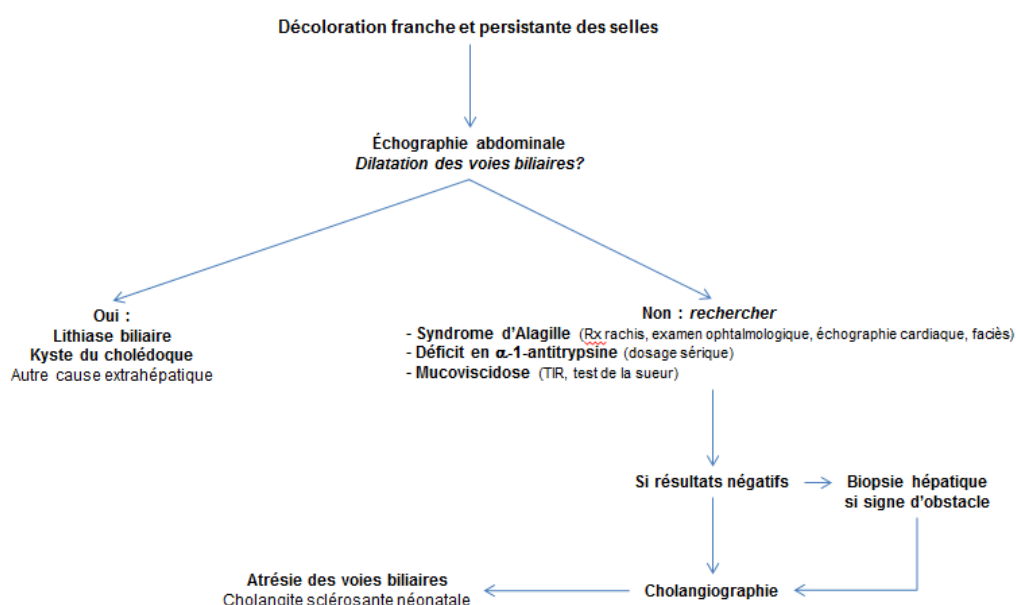


Tableau 4. Cholestase du nouveau-né: quelques erreurs à éviter.

Chez le nouveau-né, à la maternité • Négliger la décoloration des selles (sa précocité est très en faveur du diagnostic d'AVB)
Au cours du premier mois • Considérer comme physiologique un ictère qui se prolonge au-delà du 10^e jour • Porter par excès le diagnostic d'ictère au lait maternel • Être de principe rassuré par une courbe de croissance correcte • Se méprendre sur une coloration surajoutée des selles (d'origine alimentaire et/ou médicamenteuse) • Être rassuré de principe par la présence d'une vésicule biliaire à l'échographie abdominale

AVB : atresie des voies biliaires

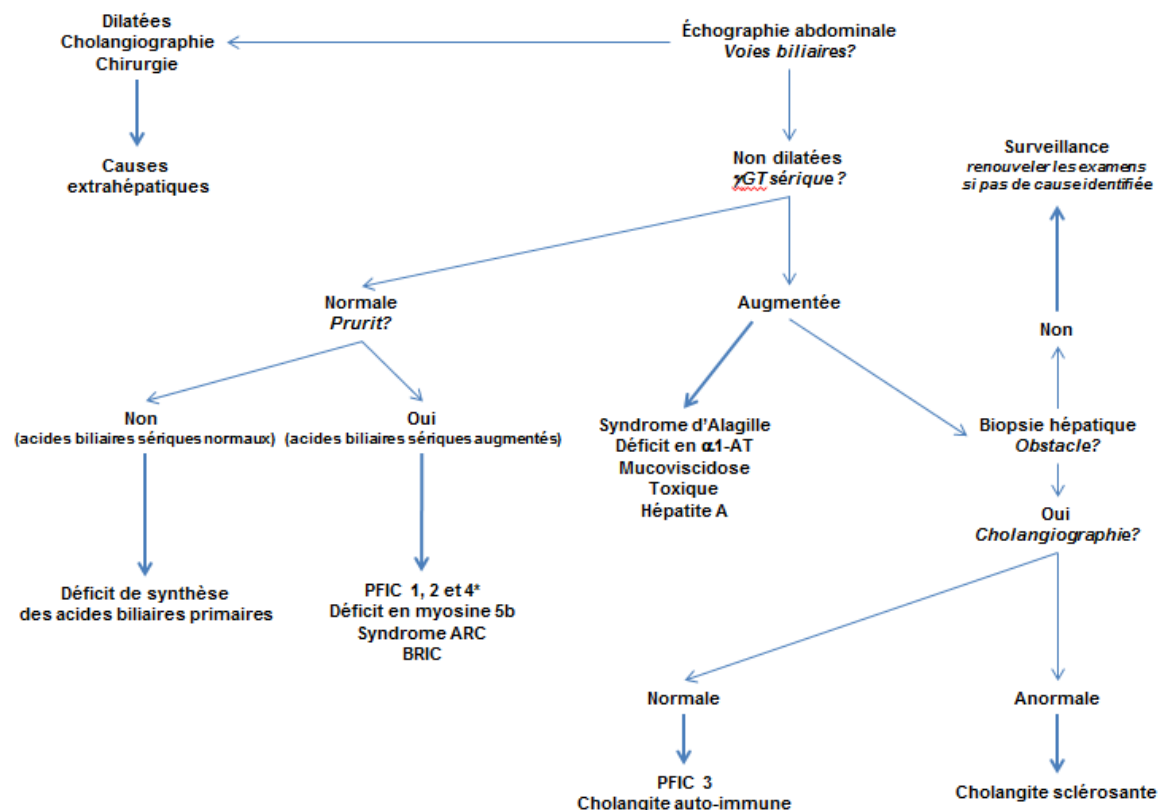
4.1.1.9.2 Chez l'enfant

Chez l'enfant plus grand, le diagnostic étiologique de la cholestase peut mener à la découverte tardive d'une cause ignorée de cholestase néonatale (par exemple, déficit en 3 β -HSD) ou à identifier une des causes habituellement retrouvées chez l'adulte.

Une fois la cholestase affirmée, le premier examen à réaliser est une échographie abdominale à la recherche d'une dilatation des VB, visant à objectiver un obstacle sur les VB extrahépatiques (**Figure 4**). En l'absence de dilatation des VB, la suite des investigations est orientée par le résultat de la mesure de l'activité GGT sérique, qui est un bon indice de lésion de l'épithélium biliaire chez l'enfant :

- Une activité normale oriente vers une maladie de l'hépatocyte et, dans ce contexte, l'absence de prurit fait évoquer un DSAB, principalement un déficit en 3 β -HSD ;
- Des concentrations sériques augmentées de GGT orientent vers une maladie entraînant des lésions de l'épithélium biliaire : syndrome d'Alagille, mucoviscidose, déficit en alpha -1-antitrypsine, cholestase secondaire à une nutrition parentérale exclusive, cholangite sclérosante.

Figure 4. Cholestase : conduite pratique et diagnostic après la période néonatale



*La GGT sérique peut être modérément élevée ; α 1-AT : alpha-1 antitrypsine ; BRIC : *Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis* ; gGT : gamma glutamyl-transférase ; PFIC : *Progressive familial intrahepatic cholestasis* ; syndrome O2HE : Ostéo-Oto-HépatO-Entérique.

4.1.2 CAUSES BILIAIRES INTRA ET EXTRAHEPATIQUES

4.1.2.1 Atrésie des voies biliaires

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale dont elle représente près de la moitié des cas. C'est aussi la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant. De cause inconnue, elle résulte d'une oblitération acquise des VB, pré- ou immédiatement post-natale. Le syndrome de polysplénie (présence de plusieurs rates dans la cavité abdominale, souvent associées à des malformations congénitales multiples, cardio-vasculaires, pulmonaires, *situs inversus*) est la plus fréquente des formes syndromiques.

La chirurgie - dont le premier temps est l'exploration cholangiographique des VB pour conforter le diagnostic - consiste en l'intervention correctrice dite de Kasai (hépto-porto-entérostomie le plus souvent) qui vise à restaurer le flux biliaire par une anastomose conditionnée par la configuration des lésions. Si cette intervention est réalisée avant l'âge de 30 jours on peut espérer que 40 % des enfants opérés seront en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans [53, 57]. Après l'âge de 45 jours, les chances de succès de l'intervention diminuent significativement et les risques de complications postopératoires augmentent.

Tous les efforts doivent donc tendre à poser le diagnostic d'AVB avant l'âge de 1 mois afin de limiter 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 se constitue progressivement dans presque tous les cas en raison de l'atteinte associée des VB intrahépatiques. Ces enfants sont exposés aux complications générales des cirrhoses, en particulier l'hypertension portale, à une majoration secondaire de la cholestase avec récurrence de l'ictère, à des cholangites bactériennes sur le montage d'hépto-porto-entérostomie, à une nécrose ischémique du foie et à une dénutrition. Une transplantation hépatique est souvent nécessaire dans la seconde enfance ou à l'adolescence.

Les signes d'orientation clinique (décoloration complète des selles, hépatomégalie ferme), biologique (ictère à bilirubine conjuguée avec des concentrations sériques augmentées d'AB et de GGT), et échographique (anomalies morphologiques de la vésicule biliaire [absence, petite taille, absence de contraction lors de la prise orale], convergence biliaire hyperéchogène) ont déjà été évoqués [51].

Il faut souligner que les enfants atteints d'AVB présentent un état général et une croissance staturo-pondérale longtemps conservés, ce qui risque de faire errer le diagnostic [49].

Par ailleurs, il faut éliminer précocement dans la démarche diagnostique les causes de cholestase qui peuvent mimer l'AVB par la décoloration marquée des selles : mucoviscidose, syndrome d'Alagille, déficit en alpha-1 antitrypsine, cholangite sclérosante néonatale.

4.1.2.2 Cholangite sclérosante à début néonatal

Étiologie rare des cholestases néonatales, de cause le plus souvent inconnue, les cholangites sclérosantes peuvent mimer cliniquement une AVB [52]. Typiquement, après plusieurs mois d'ictère cholestatique, l'affection évolue vers une régression spontanée de l'ictère, mais avec persistance des signes biologiques de cholestase et installation d'une cirrhose. Cette dernière peut se décompenser après quelques années et nécessiter une transplantation hépatique.

L'histologie montre une paucité des canaux biliaires et/ou des lésions des voies biliaires interlobulaires. Le diagnostic repose sur l'opacification des voies biliaires par cholangiographie qui montre un aspect caractéristique [52] avec des voies biliaires grêles et/ou irrégulières.

4.1.2.2.1 Syndrome NISCH et déficit en DCDC2

Deux formes cliniques très rares, de transmission autosomique récessive, sont actuellement caractérisées sur le plan moléculaire. Le syndrome NISCH (*Neonatal Ichthyosis Sclerosing and Cholangitis syndrome*) associe une cholangite sclérosante néonatale à une ichthyose. Il est dû à des mutations du gène *CLDN1* codant la claudine 1, une protéine des jonctions serrées [58]. La maladie serait due à une altération des perméabilités paracellulaires hépatocytaires et cholangiocytaires [59].

Il a été récemment montré que certaines cholangites sclérosantes néonatales sont liées à des mutations du gène *DCDC2*, assimilant la maladie à une cholangiociliopathie [60, 61].

4.1.3 CAUSES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES

Les trois affections évoquées ci-dessous doivent être recherchées et exclues précocement dans le cours de la démarche diagnostique en raison de leur ressemblance possible avec l'AVB.

4.1.3.1 Syndrome d'Alagille

Le syndrome d'Alagille est une maladie multisystémique, de transmission autosomique dominante, caractérisée sur le plan hépatique par une paucité des canaux biliaires (ou ductopénie) [62, 63]. Elle est due à l'altération de la voie de signalisation Notch impliquée dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement en particulier au niveau biliaire [64].

Comptant pour 10 % - 15 % des cholestases néonatales, ce syndrome associe des atteintes de nombreux organes parmi lesquelles cinq sont considérées comme des critères majeurs : un faciès particulier (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), un embryotoxon postérieur (anneau blanc rétrocornéen parallèle au limbe, identifié par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente), des anomalies vertébrales (vertèbres en papillon à la radiographie du rachis dorsal), une sténose des branches de l'artère pulmonaire (souffle, échographie cardiaque) et une cholestase chronique due à une paucité des VB interlobulaires [65].

Le diagnostic clinique est classiquement posé sur l'association d'une cholestase à au moins deux autres critères majeurs. Il est confirmé par la biologie (cholestase à GGT élevée) et l'histologie hépatique (paucité des canaux biliaires intrahépatiques). Le séquençage des gènes *JAG1* et *NOTCH2* permet de confirmer le diagnostic dans plus de 90 % des cas.

4.1.3.2 Déficit en alpha-1 antitrypsine

Représentant 5 % à 10 % des cholestases néonatales, le déficit en alpha-1 antitrypsine (AAT) est dû à une mutation du gène *SERPINA1*. Il est transmis sur un mode autosomique récessif. Seul le phénotype PiZ est associé à une maladie du foie et seulement 10 % - 15% des nouveau-nés avec cette pathologie présentent une cholestase néonatale [66]. Les manifestations pulmonaires, absentes chez l'enfant, apparaissent à l'âge adulte.

Il s'agit souvent d'une cholestase sévère avec parfois une décoloration complète des selles. Une partie seulement des enfants (environ 30 %) évolue vers une cirrhose nécessitant une transplantation hépatique.

Le diagnostic est le plus souvent suggéré par l'absence de pic d'alpha-1 globuline sur l'électrophorèse des protéines sériques. Il est confirmé par le dosage pondéral de l'AAT et l'étude du phénotype (normal : MM, hétérozygote MZ ou MS, anormal : ZZ ou SZ) et du génotype. En raison des ressemblances possibles avec l'AVB, le dosage de l'AAT sérique fait partie du bilan initial d'une cholestase néonatale [49].

4.1.3.3 Mucoviscidose

Maladie de transmission autosomique récessive, la mucoviscidose est en principe diagnostiquée au stade du dépistage néonatal (dosage de la trypsine immuno-réactive et recherche des mutations les plus fréquentes en cas de concentration élevée) et exceptionnellement révélée par une cholestase néonatale. Dans le contexte d'une cholestase néonatale, il convient de s'assurer que l'enfant a bien bénéficié du dépistage néonatal noté dans le carnet de santé. En cas de doute, le diagnostic repose sur le test de la sueur et l'étude moléculaire du gène *CFTR*.

4.1.4 CHOLESTASES HEPATOCYTAIRES GENETIQUES

Parmi les maladies génétiques responsables d'une cholestase hépatocytaire, seules sont évoquées ci-dessous celles qui sont primitivement cholestatiques. Collectivement elles représentent 10 à 15 % des cholestases de l'enfant et constituent un groupe hétérogène de maladies ultra-rares (prévalence < 1/50 000) de transmission autosomique récessive. Beaucoup d'entre elles ont été caractérisées au plan moléculaire au cours des dernières décennies.

Selon la distribution de l'expression tissulaire des protéines impliquées dans ces maladies, l'atteinte peut être exclusivement hépatique ou concerner d'autres organes (tube digestif, système nerveux, reins...). Certaines maladies sont responsables d'un déséquilibre de la composition lipidique de la bile, d'où un risque accru de lithiase de cholestérol. Ces calculs peuvent éventuellement participer à la cholestase par un mécanisme d'obstacle : une augmentation de la GGT est alors observée. Enfin certaines maladies sont associées à un risque majeur de développer un carcinome hépatocellulaire, et ce risque justifie une surveillance spécifique des enfants atteints.

Une cholestase hépatocytaire génétique doit être suspectée chez un enfant dont la cholestase reste d'origine inconnue après l'exclusion des toutes les causes principales de cholestase.

Les affections de ce groupe posent une question délicate de diagnostic différentiel avec les déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R en raison de leurs ressemblances : ictère cholestatique à VB non dilatées, et à GGT sérique le plus souvent normale (sauf PFIC-3). Des concentrations élevées en sels biliaires éliminent les DSAB.

4.1.4.1 Autres déficits de synthèse des acides biliaires

Parmi l'ensemble des DSAB évoqués au **Tableau 1**, certains seulement se manifestent par une cholestase du nouveau-né ou de l'enfant, et peuvent à ce titre être discutés dans le diagnostic différentiel des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R.

En effet, la majorité des déficits qui concernent les enzymes impliquées dans la modification du noyau stérol s'expriment par une atteinte exclusivement hépatique sévère. En revanche, les pathologies dues à un déficit d'une enzyme impliquée dans les modifications de la chaîne latérale s'expriment classiquement par des troubles neurologiques et un déficit d'absorption des graisses et des vitamines liposolubles. L'atteinte hépatique, quand elle existe, n'est pas au premier plan, car il persiste une synthèse résiduelle d'acides biliaires primaires. C'est le cas des déficits en stérol 27-hydroxylase [67], en 2-méthylacyl-CoA racémase et en protéine D bifonctionnelle.

4.1.4.1.1 Déficit en oxystérol 7α -hydroxylase

Maladie rarissime (3 cas rapportés), le déficit en oxystérol 7α -hydroxylase (gène *CYP7B1*) se caractérise par une cholestase néonatale sévère évoluant rapidement vers l'insuffisance hépatocellulaire et des carences en vitamines liposolubles [33]. Une amélioration franche rapide et pérenne de l'état clinique et biologique a été observée sous traitement par l'ACDC [1].

L'affection démontre l'importance de la voie alternative acide dans la synthèse des AB primaires à cet âge [8].

4.1.4.1.2 Déficit en stérol 27-hydroxylase : xanthomatose cérébro-tendineuse

Le déficit en stérol 27-hydroxylase (gène *CYP27A1*), enzyme impliquée dans la modification de la chaîne latérale des AB primaires, est responsable de la xanthomatose cérébro-tendineuse, le premier à avoir été caractérisé et le plus fréquent des DSAB [68].

La maladie est habituellement découverte chez l'adulte jeune [2, 7] devant des signes très variables : diarrhée, cataracte, xanthomes tendineux, troubles neuropsychiques (syndrome cérébelleux ou pyramidal, crises comitiales, démence), athérosclérose précoce [1, 8, 69].

Cependant, l'affection peut également être responsable d'une cholestase néonatale à GGT normale [5, 7, 67, 70] dont l'évolution est en règle générale spontanément favorable, même si de rares cas d'évolution fatale ont été décrits. Le diagnostic est alors évoqué devant une forte augmentation du rapport des concentrations sériques cholestanol/cholestérol, affirmé par la mise en évidence d'un profil spécifique des métabolites d'AB excrétés dans les urines et confirmé par l'étude génétique (mutation de *CYP27A1*).

Un traitement par AB primaires (AC ou ACDC) est susceptible d'arrêter la progression de la maladie, voire d'améliorer l'état neuropsychique des patients [1, 71, 72]. En cas de cholestase néonatale, un traitement par AC serait plus prudent.

4.1.4.1.3 Déficit en α -méthylacyl-CoA-racémase

L' α -méthylacyl-CoA racémase (codé par le gène *AMACR*) est également impliquée dans la modification de la chaîne latérale des AB primaires. Son déficit affecte la biosynthèse des AB primaires et celle des acides gras, conduisant à l'accumulation d'acide pristanique [7, 73].

La maladie peut s'exprimer de deux façons différentes [74] :

- Une cholestase précoce avec IHC et carence en vitamines liposolubles [75] ;
- Un syndrome neurologique d'apparition retardée (neuropathie, encéphalopathie, épilepsie, cataracte, rétinopathie pigmentaire), sans insuffisance hépatique [76]. Il est possible que ces adultes aient eu, plus tôt dans la vie, une atteinte hépatique discrète et une carence en vitamines liposolubles passées inaperçues et à l'origine de la maladie neurologique.

Le traitement repose sur la substitution en AB primaires par l'administration d'AC. Un régime pauvre en acides phytanique et pristanique semble nécessaire au long cours pour prévenir la neurotoxicité.

4.1.4.1.4 Déficiences en enzymes de conjugaison des acides biliaires primaires

Les déficiences de conjugaison des AB primaires (déficit en *Bile acid-coA amino acid N-acyltransferase* et déficit en *Bile acid CoA ligase* ; mutations de gènes *BAAT* et *SLC27A5*, respectivement ; cf. **Tableau 1**) peuvent être responsables d'une cholestase néonatale d'évolution faussement favorable, car persiste une malabsorption responsable d'une diarrhée chronique et de carences en vitamines liposolubles.

L'expression phénotypique des mutations de *BAAT* est très variable, et la cholestase n'est généralement pas au premier plan [77]. Cependant, elle peut être sévère et rapidement évolutive vers l'IHC nécessitant une transplantation hépatique. Un traitement oral par un AB conjugué (acide glycocholique) permet de corriger la symptomatologie.

En ce qui concerne les mutations de *SLC27A5*, l'évolution favorable sous traitement par AUDC été rapportée [1]. Dans le déficit en *Bile acid CoA ligase*, une cholestase néonatale persistante [78] pourrait être favorisée par une nutrition parentérale prolongée [1].

4.1.4.2 Autres cholestases génétiques hépatocytaires

Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC, de type 1 à 5) sont des maladies monogéniques à transmission autosomique récessive qui affectent de façon directe ou indirecte le transport canaliculaire des AB et/ou le transport des phospholipides, et évoluent vers une cholestase progressive avec atteinte hépatique [8, 79, 80]. Certaines étaient auparavant confondues avec les DSAB [4, 10, 11].

Typiquement, elles sont caractérisées par une cholestase de début précoce (néonatal), un prurit sévère après quelques mois, une malabsorption des vitamines liposolubles et une activité sérique normale de la GGT (sauf la PFIC-3), alors que les concentrations sériques d'AB sont augmentées [50]. L'existence d'éventuelles atteintes extrahépatiques, l'intensité de la cytolyse hépatique, le taux d'alphafoetoprotéine et les résultats de l'étude immunohistologique de la biopsie hépatique permettent d'orienter vers le type de PFIC. Ces affections sévères évoluent en général rapidement vers l'IHC nécessitant une transplantation hépatique.

Leurs spécificités respectives sont les suivantes [81]:

- La PFIC-1 (auparavant appelée *Byler's disease*) est due à des mutations du gène *ATP8B1* codant la protéine FIC-1 dont le rôle est encore mal précisé, mais qui affecte de manière indirecte le transport des AB dans le canalicule biliaire. Elle est associée à des manifestations extra-hépatiques (diarrhée, petite taille, surdité, insuffisance pancréatique exocrine), car l'expression du gène n'est pas limitée au foie. On observe souvent une exacerbation de la diarrhée après transplantation hépatique.
- La PFIC-2 est due à des mutations du gène *ABCB11* qui code le transporteur canaliculaire impliqué dans la sécrétion biliaire des AB et est exprimé exclusivement dans le foie. Outre une cholestase sévère, elle est associée à un risque accru d'IHC et de carcinome hépatocellulaire chez l'enfant, voire de cholangiocarcinome, imposant une surveillance spécifique.
- Les cholestases récurrentes bénignes (BRIC-1, BRIC-2) apparaissent chez le nourrisson ou chez l'enfant (voire l'adolescent ou l'adulte). La cholestase récurrente bénigne de type 1 (*Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis 1* ; BRIC-1) est caractérisée par des épisodes répétés et spontanément résolutifs (en quelques semaines ou mois) de cholestase, sans obstruction des VB extra-hépatiques, avec ictère et taux augmentés d'AB sériques [82]. L'affection est susceptible d'altérer la qualité de vie des patients atteints, mais n'évolue pas vers une hépatopathie chronique. Comme la PFIC-1, elle est liée à une des mutations du gène *ATP8B1*, codant la protéine FIC-1.

Pouvant apparaître à des âges similaires à la BRIC-1, la cholestase récurrente bénigne de type 2 (BRIC-2) est également caractérisée par la survenue d'épisodes intermittents de cholestase, de sévérité et de durée variables, ne progressant pas vers l'IHC. Comme la PFIC-2, elle est liée à des mutations du gène *ABCB11* codant la protéine BSEP [83, 84].

- La PFIC-3 résulte d'une mutation du gène *ABCB4* qui code la protéine MDR3, transporteur canaliculaire responsable de la sécrétion biliaire des phospholipides : en l'absence de phosphatidylcholine, la bile devient anormalement caustique/détergente. La cholestase ictérique apparaît rarement en période néonatale, mais plutôt chez le nourrisson, pendant l'enfance ou chez l'adulte jeune, et se complique d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire. Elle est caractérisée par un prurit plus modéré que dans les PFIC-1 et -2, et une activité sérique élevée de la GGT.
- Le déficit en TJP2, ou PFIC-4, est liée à des mutations du gène *TJP2* qui encode la *tight junction protein-2*, impliquée dans l'organisation des jonctions cellulaires épithéliales et

endothéliales. L'affection a été identifiée chez certains patients atteints de PFIC à GGT le plus souvent normale ou discrètement élevée, et se caractérise par une cholestase d'apparition précoce et d'évolution sévère [85]. La maladie peut se compliquer de transformation en carcinome hépatocellulaire.

- Le déficit en FXR, ou PFIC-5, est liée à des mutations du gène *NR1H4* codant le récepteur nucléaire FXR des AB. Il est caractérisée par une cholestase à GGT normale d'apparition précoce, évoluant rapidement vers l'IHC [86].
- Le déficit en myosine 5b est également responsable d'atrophie microvillositaire, une maladie digestive qui se manifeste le plus souvent par une diarrhée néonatale rebelle. Il peut aussi causer une cholestase hépatocytaire à GGT normale, isolée ou associée à l'atteinte digestive [87, 88]. La myosine 5b, codée par le gène *MYO5B*, est impliquée dans le trafic des protéines, en particulier des transporteurs biliaires (BSEP et MDR3), au canalicule biliaire.
- Syndrome ARC : ce syndrome exceptionnel associe arthrogrypose (raideur neurogène des articulations), insuffisance rénale et cholestase à GGT normales [89]. Le diagnostic est confirmé par l'étude des gènes *VPS33B* et *VIPAR* qui codent des protéines impliquées dans le trafic des protéines apicales, dont les protéines canaliculaires BSEP et MDR3. La plupart des patients décèdent dans la première année de vie malgré des traitements symptomatiques de l'acidose métabolique et de la cholestase.
- Syndrome Ostéo-Oto-Hépat-Entérique : Récemment, des mutations du gène *UNC45A*, codant une protéine chaperone de la myosine, ont été rapportées chez des patients souffrant d'un syndrome qualifié d'Ostéo-Oto-Hépat-Entérique (syndrome O2HE) comprenant une cholestase à GGT normale [90].

Un traitement par AUDC doit être débuté chez tous les malades. Certains enfants atteints de PFIC peuvent bénéficier d'une dérivation biliaire chirurgicale ou d'un traitement par pharmacothérapie ciblée. Le traitement de référence reste la transplantation hépatique qui est nécessaire à l'âge pédiatrique chez environ la moitié de ces enfants.

Le diagnostic différentiel entre PFIC et DSAB repose essentiellement sur la clinique (prurit), l'étude de l'histologie hépatique, le dosage de la GGT et des AB sériques, l'analyse métabolique des AB urinaires et les études de génétique moléculaire.

4.1.4.3 Cholestase néonatale transitoire

Il faut souligner que la cholestase néonatale transitoire est un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après avoir exclu les autres causes de cholestase néonatale et si le contexte est évocateur [31, 91]

L'affection est d'origine mal précisée, probablement multifactorielle, des mutations hétérozygotes en particulier des gènes *ATP8B1*, *ABCB11* ou *ABCB4* pouvant jouer un rôle prédisposant. Elle représente environ 10 % des cholestases néonatales et se manifeste par un ictère cholestatique d'apparition précoce avec hépatomégalie, d'évolution spontanément favorable vers la résolution des symptômes à l'âge d'un an environ [91].

La physiopathologie pourrait combiner l'immaturité de la sécrétion biliaire avec une souffrance fœtale aiguë ou chronique, suscitant une ischémie/hypoxie du foie.

4.1.5 AUTRES CAUSES INTRAHEPATIQUES

4.1.5.1 Cholestases liées à une infection

Les fœtopathies par infection transplacentaire sont souvent associées à une splénomégalie et s'accompagnent d'une altération de l'état général et d'atteintes extrahépatiques qui orientent le diagnostic.

L'infection à cytomégalo virus (CMV) est la plus fréquente, et affecte 1 % à 2% des nouveau-nés. Elle est le plus souvent asymptomatique, mais 5 à 10 % des enfants présentent des atteintes variées (petit poids de naissance, microcéphalie, calcifications périventriculaires, chorioretinite, surdité, hépato-splénomégalie) [49]. Le diagnostic est suspecté en cas de PCR CMV urinaires positive précoce. La responsabilité de l'infection à CMV dans la cholestase doit être retenue avec prudence, car une AVB peut être associée à une fœtopathie infectieuse.

Les autres fœtopathies infectieuses (syphilis, rubéole, toxoplasmose, *herpesviridae*) peuvent se manifester par une cholestase néonatale, qui apparaît typiquement pendant les 24 premières heures de vie, et un retard de croissance [51].

L'infection urinaire est une cause connue de cholestase, justifiant l'intégration systématique d'un examen cytot bactériologique des urines au bilan initial de la cholestase néonatale. Elle s'améliore en quelques jours sous traitement antibiotique. Cependant, elle reste un diagnostic d'élimination, après exclusion des autres causes graves, dont l'AVB. La persistance de l'ictère doit conduire à réviser le diagnostic.

Les infections par les virus des hépatites A-E ne se manifestent généralement pas par une cholestase néonatale.

4.1.5.2 Maladies peroxysomales

Comme cela a été indiqué dans le rappel de la biosynthèse des AB primaires ci-dessus, les étapes de modification de la chaîne latérale et de conjugaison sont effectuées par des enzymes situées dans les peroxysomes hépatocytaires (cf.

Figure 2). Pour cette raison, outre des signes extrahépatiques spécifiques à chaque syndrome, certaines maladies peroxysomales peuvent exprimer des atteintes hépatiques comparables aux DSAB impliquant les enzymes qui modifient la chaîne latérale des AB [6-8, 24, 92, 93].

Les maladies peroxysomales forment un groupe d'affections caractérisées par la raréfaction ou l'absence totale des peroxysomes (syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie infantile, maladie de Refsum infantile) voire leur altération fonctionnelle (ex. syndrome pseudo Zellweger, adrénoleucodystrophie liée à l'X) [6, 8, 94].

Le syndrome de Zellweger est probablement celui au cours duquel l'atteinte hépatique est la plus marquée. [95, 96]. Le traitement substitutif par AC améliore l'atteinte hépatique, mais pas les atteintes extra-hépatiques [24].

La discussion des autres étiologies non infectieuses de cholestase intrahépatique, évoquées au **Tableau 2**, dépasse le cadre de ce document. Néanmoins, certaines d'entre elles sont discutées ci-dessous au titre du diagnostic étiologique des insuffisances hépatocellulaires.

4.1.6 CAUSES EXTRAHEPATIQUES

Ces étiologies d'ictère cholestatique sont en principe différenciées assez aisément des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R par l'association de concentrations sériques augmentées de GGT et d'AB, et des images spécifiques à l'échographie abdominale.

4.1.6.1 Lithiase de la voie biliaire principale

L'ictère cholestatique par lithiase de la voie biliaire principale survient typiquement après un intervalle libre de quelques semaines après la naissance. Une décoration partielle et/ou transitoire des selles peut être observée. Le déclenchement est suscité par des facteurs favorisants (déshydratation, infection, nutrition parentérale, hémolyse) dans la moitié des cas environ. La fièvre fait évoquer une cholangite.

L'échographie abdominale confirme le diagnostic dans la plupart des cas. La cholangiographie percutanée permet d'éliminer une éventuelle anomalie anatomique de la VB principale et offre la possibilité d'un geste thérapeutique [49].

4.1.6.2 Dilatation congénitale de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque)

La dilatation congénitale de la VB principale est plus fréquente chez la fille. Elle peut être suspectée sur les données des échographies anténatales. Les premiers symptômes apparaissent volontiers avant l'âge d'un an, mais la maladie peut se manifester cliniquement qu'après plusieurs années de vie. La triade clinique évocatrice - douleurs, ictère et masse de l'hypochondre correspondant à la palpation du kyste – n'est retrouvée que dans 30 % des cas. Le diagnostic repose sur l'échographie et la cholangio-IRM ou la cholangiographie percutanée. Le traitement est chirurgical avec kystectomie et dérivation bilio-digestive.

Une cholestase néonatale accompagnée d'une formation kystique de la voie biliaire doit faire évoquer une forme kystique d'AVB (ex. atrésie de la partie distale et dilatation kystique de la partie proximale du cholédoque) et faire référer l'enfant à un Centre de Référence des Maladies Rares pour une prise en charge spécifique [49].

4.2 INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE

Ces affections sont à discuter essentiellement dans le cadre du diagnostic différentiel des atteintes liées à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R.

4.2.1 RAPPEL : L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUË

Définie par une altération des capacités de synthèse du foie, l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) est une pathologie relativement rare, mais potentiellement grave chez l'enfant. L'insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA) survient sur foie sain ou correspond à la décompensation d'une hépatopathie chronique méconnue (hépatite virale B et C, hépatites auto-immunes, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine, mucoviscidose, cirrhose biliaire primitive, atresie des voies biliaires, cholangite sclérosante). Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique [97-102].

L'altération fonctionnelle concerne la synthèse des facteurs de coagulation, la production d'énergie et une atteinte immunitaire exposant à un risque d'infection grave. À ces troubles s'associent de manière fréquente, mais non systématique, une hyperbilirubinémie et/ou une cytolysé hépatique. En effet, l'ictère peut être secondaire à une hépatopathie non primitivement cholestatique, mais responsable d'une IHA qui altère les mécanismes d'élimination de la bilirubine et de la sécrétion biliaire. L'IHA peut s'accompagner d'une défaillance multiviscérale, illustrée par la classique encéphalopathie hépatique (EH).

En pratique, l'IHA se définit par un taux de prothrombine (TP) < à 70 % en l'absence de déficit en vitamine K. Elle est considérée comme sévère si TP et/ou le taux de facteur V chutent en dessous de 50 %, grave en cas d'EH clinique, et fulminante si l'EH survient moins de 8 semaines après le début de l'ictère.

Le transfert dans un centre de référence pédiatrique expérimenté en transplantation hépatique doit être discuté dès que le TP est < à 50 % et être effectué avant l'apparition des signes d'EH.

4.2.1.1 Présentation clinique

L'absence d'ictère et d'EH ne permet pas de réfuter le diagnostic d'IHA, car certaines causes n'entraînent pas ou peu d'ictère alors que l'EH est parfois longtemps absente ou difficile à diagnostiquer chez le jeune enfant. Ainsi, la symptomatologie peut se limiter à une irritabilité ou un refus alimentaire. En revanche, des hypoglycémies sévères par altération du métabolisme du glucose peuvent être responsables de malaises graves et de convulsions. La présence d'une hépatomégalie facilite l'orientation diagnostique, mais son absence n'exclut pas l'IHA et peut même refléter une fonte hépatique. Un syndrome hémorragique, survenant dans moins de 10 % des cas, est un critère de gravité [98-102].

4.2.1.2 Bilan biologique

Les examens biologiques de routine permettent de définir l'IHA et d'en évaluer la gravité. La cytolysé est proportionnelle à la nécrose hépatique avec des transaminases souvent supérieures à 10 fois la norme. Une normalisation non expliquée des enzymes hépatiques est péjorative (fonte hépatique totale). L'ictère cholestatique avec élévation des GGT est fréquent, sauf en cas de DSAB. Le bilan d'hémostase, après recharge parentérale en vitamine K, caractérise le défaut de synthèse hépatique,

notamment le TP et le facteur V qui, inférieurs à 20 %, justifient le plus souvent l'inscription sur liste de transplantation [97-102].

Une coagulation intravasculaire disséminée avec allongement du TCA et présence de D-dimères est retrouvée dans certaines étiologies ou en cas de défaillance multiviscérale. Un ionogramme avec urée, créatinine, une gazométrie et un taux de lactates permettent d'évaluer une dysfonction d'organe associée. La surveillance étroite de la glycémie est impérative.

4.2.1.3 Diagnostic étiologique

À moins d'être confronté à une cause évidente (comme une intoxication au paracétamol), un bilan étiologique exhaustif adapté à l'âge de l'enfant doit être réalisé en urgence. Il permet d'identifier une cause curable, d'évaluer la probabilité d'un rétablissement spontané ou d'un recours à une transplantation hépatique, voire d'identifier une contre-indication à la transplantation [97-102].

La PBH, surtout percutanée, est rarement réalisée en raison du haut risque hémorragique et parce que sa rentabilité diagnostique est faible devant la répartition inhomogène des lésions hépatiques. Les autres éléments du bilan étiologique sont orientés par les hypothèses diagnostiques prédominantes.

4.2.2 ÉTIOLOGIES

Les causes principales d'IHC de l'enfant sont citées dans le **Tableau 5**. Elles sont classées en six catégories (causes infectieuses, métaboliques, dysimmunitaires, malignes, toxiques et vasculaires) dont la fréquence varie selon l'âge. Une proportion importante d'IHC (environ 20 % à 50 %, selon les séries) reste de diagnostic indéterminé [98-102].

Les maladies métaboliques sont les plus fréquentes chez le nourrisson alors que chez l'enfant prédominent les hépatites virales et médicamenteuses. Chez l'enfant plus grand, il faut savoir penser aux hépatites toxiques, auto-immunes et à la maladie de Wilson.

Tableau 5. Principales causes d'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant.

INFECTIEUSES
• Hépatites virales aiguës à virus A, B, D et E • <i>Herpesviridae</i> : HSV-1, -2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, -8 • Adénovirus, entérovirus (<i>Coxsackie</i>), parvovirus B19, dengue
MÉTABOLIQUES
• Galactosémie, fructosémie, maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale, déficit en NBAS, tyrosinémie héréditaire de type 1, déficit en OCT, maladie de Wilson, déficit en adénosine kinase • Déficit de synthèse des acides biliaires primaires • Syndrome de Reye, déficit de la bêta-oxydation des acides gras, maladies de Niemann-Pick type C, déficit en transaldolase, CDG syndrome
DYSIMMUNITAIRES
• Auto-immunes : hépatite à cellules géantes avec anémie hémolytique, hépatites auto-immunes de types 1 et 2

Tableau 5. Principales causes d'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant.

• Allo-immunes : hémochromatose néonatale • Lymphohistiocytose familiale, syndrome d'activation macrophagique
MALIGNES
• Leucémie aiguë, lymphome infiltrant, tumeur solide
TOXIQUES
○ Paracétamol, sulfamides, valproate de sodium, halothane, chimiothérapie ○ Amanite phalloïde.
VASCULAIRES
• Maladie veino-occlusive, syndrome de Budd-Chiari, ischémie hépatique, choc cardio-circulatoire
DÉCOMPENSATION D'UNE CIRRHOSE CONNUE OU MÉCONNUE

Les principales étiologies infectieuses, métaboliques, toxiques et dysimmunitaires de l'IHC de l'enfant sont rappelées en **Annexe 5**.

4.3 CHOLESTASE CHRONIQUE/CIRRHOSE CRYPTOGENIQUE AVEC MALABSORPTION

Un déficit en 3 β -HSD peut se présenter sous la forme d'une cholestase chronique et/ou d'une cirrhose d'étiologie inconnue avec malabsorption (diarrhée chronique), faisant discuter les autres étiologies possibles d'un tel tableau.

La structure générale de la démarche de diagnostic différentiel de la cholestase de l'enfant (après la période néonatale) a déjà été évoquée (**Figure 4**). Pour mémoire, le déficit en 3 β -HSD se caractérise par une association évocatrice de signes :

- Cholestase à voies biliaires non dilatées ;
- Concentrations sériques normales d'AB et de GGT ;
- Absence de prurit.

4.3.1 IDENTIFIER LA MALABSORPTION

Une malabsorption doit être évoquée devant les signes cliniques suivants, a fortiori si plusieurs d'entre eux sont associés [103] :

- Diarrhée chronique (stéatorrhée), mais son absence n'élimine pas le diagnostic ;
- Altération de l'état général, amaigrissement, cassure de la courbe staturo-pondérale de l'enfant [104] ;
- Syndrome hémorragique ou autres signes de carence en vitamines liposolubles (sans IHC ni maladie hématologique connues) : rachitisme, crises de tétanie, hypocalcémie, abolition des réflexes ostéotendineux, manifestations ophtalmologiques du déficit en vitamine A, notamment héméralopie (perte de la vision crépusculaire) ;
- Œdèmes déclives, altérations de la peau et des phanères ;
- Anémie microcytaire ferriprive.

Les signes biologiques évocateurs de malabsorption sont principalement :

- Hypoalbuminémie ;
- Hypocalciurie, hypocalcémie, hypophosphorémie ou hypomagnésémie ;
- Augmentation des phosphatases alcalines (d'origine osseuse) ;
- Anémie microcytaire par carence en fer ou, plus rarement, macrocytaire par carence en folates ou en vitamine B12 ;
- Sidéropénie avec élévation de la capacité totale de saturation de la sidérophiline, ferritinémie basse ;
- Diminution des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants et des vitamines liposolubles (A, D, E).

La malabsorption est confirmée par le constat d'une stéatorrhée au dosage des lipides dans les selles. L'examen physico-chimique des selles permet de distinguer deux cadres principaux [105] :

- La maldigestion est objectivée par la mise en évidence d'éléments nutritionnels comme des protéines, graisses et sucres, la conclusion étant apportée par la présence de graisses neutres (triglycérides) et de fibres de viande mal digérées. Ces anomalies relèvent d'une insuffisance pancréatique, biliaire et/ou gastrique.
- Ces aliments ne sont pas retrouvés au cours d'une malabsorption, où l'on retrouve dans les selles des acides gras sous forme cristalline.

Malabsorption et maldigestion peuvent être secondaires à [103] :

- Une digestion insuffisante des lipides dans la lumière du grêle, la cause pouvant être :
- Une insuffisance de la sécrétion pancréatique exocrine, une inactivation des enzymes pancréatiques ;
- Une insuffisance de sels biliaires dans la lumière, quantitative par cholestase chronique ou réduction du pool comme dans les DSAB, ou qualitative par déconjugaison bactérienne, résultant d'une pullulation dans la lumière intestinale.
- Une anomalie de l'intestin grêle, presque toujours de la muqueuse, qui empêche l'absorption des produits d'une digestion luminale par ailleurs normale.

Tableau 6. Causes principales de diarrhée chronique de l'enfant selon le mécanisme dominant.

MALDIGESTION	
• Insuffisance pancréatique externe / mucoviscidose • Déficits de synthèse des acides biliaires primaires	
MALABSORPTION	
• Maladie cœliaque • Allergie aux protéines de lait de vache	
SÉCRÉTOIRE	
Lésionnelle • Maladie de Crohn • Colite ischémique • Grêle radique	
Non lésionnelle • Cryptosporidiose • Microsporidiose	

Tableau 6. Causes principales de diarrhée chronique de l'enfant selon le mécanisme dominant.

• Adénome vilieux • Colite microscopique
MOTRICE
• Hyperthyroïdie • Post chirurgie gastrique (fundoplicature)
FONCTIONNELLE
• Côlon irritable • Colite non spécifique du jeune enfant

Source : Piloquet [104]

4.3.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Si de nombreuses causes peuvent expliquer une malabsorption /maldigestion, le diagnostic différentiel d'un déficit en 3 β -HSD est centré sur la mucoviscidose, car elle aussi peut associer une cholestase et/ou une cirrhose.

4.3.2.1 Insuffisance pancréatique exocrine / mucoviscidose

L'insuffisance pancréatique exocrine est définie par une diminution de la sécrétion pancréatique exocrine enzymatique ou bicarbonatée [106]. La stéatorrhée est le signe d'appel clinique.

La mucoviscidose - déjà évoquée ci-dessus au titre du diagnostic étiologique de la cholestase néonatale - est la cause principale d'insuffisance pancréatique exocrine chez l'enfant, isolée ou intégrée dans une maladie plus générale (syndrome de Shwachman) [104]. L'atteinte pancréatique est observée dans plus de 60 % des cas et impacte précocement la croissance staturo-pondérale en raison des désordres nutritionnels associés [106]. En effet, l'hyperviscosité du suc pancréatique provoque une obstruction canalaire et des dilatations pseudo-kystiques conduisant progressivement à une fibrose cicatricielle du pancréas. Une cirrhose peut apparaître chez 5 à 25 % des enfants et le risque augmente avec l'âge. L'atteinte hépatique résulte d'une obstruction des voies biliaires par un mucus qualitativement anormal en raison du défaut de sécrétion du chlore par les cellules épithéliales des voies biliaires.

Si le dépistage néonatal par la dosage de la trypsine immunoréactive n'a pas permis d'identifier la maladie, le diagnostic est rapidement fait à l'aide du test de la sueur, du dosage de l'élastase fécale et de l'étude moléculaire du gène *CFTR*. Un traitement par AUDC semble avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie hépatique.

5 TRAITEMENT

Ce chapitre est consacré aux traitements spécifiques des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R : la mise en œuvre de thérapeutiques complémentaires, comme celles exigées par l'IHA, dépasse le cadre du présent document.

Le traitement des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R est marqué par une excellente réponse au traitement substitutif oral par un AB primaire administré à dose physiologique. Ce traitement doit

être mis en route sans délai afin de prévenir une évolution défavorable de la maladie du foie et d'éviter une transplantation hépatique.

Les effets pérennes et la bonne tolérance de ce traitement favorisent une bonne observance et permettent aux patients de mener une vie normale [1, 15, 18, 24, 107]. Ces faits sont particulièrement importants, car l'administration doit être poursuivie à vie : en effet, si l'apport d'un AB primaire traite efficacement la maladie hépatique, il ne corrige aucunement le déficit enzymatique sous-jacent.

Au cours de la prise en charge, notamment au diagnostic, une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) par voie orale, voire parentérale, peut être nécessaire.

5.1 MODALITES

5.1.1 OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

Le traitement substitutif par un AB primaire vise à atteindre un triple objectif [1, 4, 15, 19, 29, 107] :

- Reconstituer un pool d'AB physiologiques permettant de restaurer l'absorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles, donc de retrouver une croissance normale ;
- Favoriser la sécrétion biliaire dépendante des AB, donc corriger la cholestase ;
- Rétablir un rétrocontrôle négatif sur la 7 α -hydroxylase afin de diminuer la production des métabolites intermédiaires toxiques.

L'administration de l'AB primaire conduit à un contrôle métabolique satisfaisant dans les déficits en 3 β -HSD et les déficits en Δ 4-3-oxo-R, et elle permet d'éviter la transplantation hépatique dans la grande majorité des cas.

5.1.2 EFFETS METABOLIQUES

5.1.2.1 Acide cholique

L'AC restaure le rétrocontrôle physiologique de la synthèse des AB via l'activation du récepteur nucléaire FXR et l'inhibition de la cholestérol 7 α -hydroxylase, enzyme limitante de la biosynthèse des AB [15, 108]. Il est actuellement le traitement le plus utilisé à l'échelle internationale [14].

Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (et en Europe) depuis 2013 (et aux États-Unis depuis 2015) pour le traitement des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R, l'AC constitue aujourd'hui le traitement de référence de ces maladies selon la plupart des experts et son utilisation bénéficie d'un recul important chez un nombre élevé de patients traités [4, 10, 14, 15, 18, 24, 25, 30, 109].

5.1.2.2 Acide ursodésoxycholique

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un AB primaire, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est efficace dans le traitement de certaines cholestases intrahépatiques : il remplace le pool de métabolites atypiques par un AB moins toxique et moins hydrophobe, il diminue la réabsorption iléale des AB

potentiellement toxiques et il est cholérétique. Ainsi, il peut être temporairement utilisé au départ dans l'attente de la confirmation diagnostique d'un DSAB [10, 15].

Cependant, son effet est très limité dans les déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R pour une raison précise : l'AUDC n'induit pas de rétrocontrôle sur la 7α -hydroxylase et, par conséquent, il ne diminue pas la production des métabolites atypiques toxiques. Il n'est donc pas indiqué en monothérapie dans le traitement de ces affections [1, 4, 6, 7, 14, 15, 110, 111].

5.1.2.3 Acide chénodésoxycholique

L'acide chénodésoxycholique (ACDC), seul ou associé à l'acide cholique (AC), est reconnu comme efficace dans ces indications [16, 29, 30, 107]. Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation préférentielle de l'AC :

- La production endogène physiologique d'AB primaires chez l'homme est constituée pour deux tiers d'AC et pour un tiers d'ACDC ;
- L'ACDC est plus détergent que l'AC et son métabolite (l'acide lithocholique) est hépatotoxique en cas de surdosage ; de fait, l'ACDC peut être hépatotoxique à forte dose et en cas d'insuffisance hépatique sévère [16, 112]. Des preuves d'hépatotoxicité dans les modèles animaux ont infléchi son utilisation [6, 7, 113, 114] ;
- L'acide lithocholique pourrait être cancérogène sur le colon (où a lieu son élimination principale) ;
- L'ACDC ne dispose dans aucun pays d'une AMM dans ces indications ;
- Il est contre-indiqué pendant la grossesse (effet tératogène).

5.1.3 POSOLOGIE DE L'ACIDE CHOLIQUE

Selon les termes de l'AMM française, l'AC doit être administré de façon suivante dans les déficits en 3β -HSD et en $\Delta 4$ -3-oxo-R :

- La dose quotidienne se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes ; dans tous les groupes d'âge (de 1 mois à 18 ans), la dose minimale est de 50 mg et elle est ajustée par paliers de 50 mg ; chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg.
- La dose quotidienne peut être divisée si elle comprend plus d'une gélule, afin de mimer la production continue d'AC dans l'organisme et de diminuer le nombre de gélules à prendre à chaque administration.
- Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les taux sériques et/ou urinaires d'AB doivent être surveillés intensivement (au moins tous les trois mois pendant la première année de traitement, tous les six mois pendant la seconde année), en utilisant la chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Une quantification des métabolites anormaux des AB synthétisés dans le déficit en 3β -HSD (acides 3β , 7α -dihydroxy- et 3β , 7α , 12α -trihydroxy-5-cholénoïques) ou dans le déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R (acides 3-oxo- 7α -hydroxy- et 3-oxo- 7α , 12α -dihydroxy-4-cholénoïques) doit être effectuée.
- À chaque examen, il convient d'évaluer la nécessité d'un ajustement de la dose et de choisir la dose la plus faible d'AC qui diminue efficacement les métabolites des AB jusqu'à un taux le plus proche possible de zéro.

Dans la littérature, la dose moyenne initiale d'AC varie un peu selon l'indication et selon les auteurs (soit pour le déficit en 3β -HSD : 10 - 15 mg/kg/j, voire 7 mg/kg/j [15, 19, 24] ; déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R :

10 mg/kg/j). La dose moyenne en traitement d'entretien est de 6,3 mg/kg/j (extrêmes : 3 à 9 mg/kg/j) pour le déficit en 3 β -HSD et de 5,3 mg/kg/j (4,8 à 5,7 mg/kg/j) pour le déficit en Δ 4-3-oxo-R [15].

Il faut signaler l'absence de corrélation entre la posologie et l'efficacité du rétrocontrôle sur la cholestérol 7 α -hydroxylase, obligeant à pratiquer des ajustements posologiques personnalisés au cas par cas [19].

Le surdosage est suspecté sur certains signes d'appel cliniques (prurit, diarrhée) et biologiques (augmentation simultanée de la GGT et des transaminases). Il est confirmé par le dosage des AB sériques totaux qui montre des taux augmentés, voire très élevés.

5.2 EFFICACITE ET TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR ACIDE CHOLIQUE EN MONOTHERAPIE

5.2.1 EFFICACITE

Institué à temps, le traitement par AC permet de surseoir à la transplantation hépatique, d'améliorer très significativement l'ensemble de la symptomatologie, de normaliser la biologie, et d'améliorer les lésions histologiques hépatiques [4, 15, 16, 18, 109].

5.2.1.1 État clinique

Au plan clinique, tous les enfants sont significativement améliorés avec récupération d'une croissance staturo-pondérale (quasi)normale (correction de la stéatorrhée et de la cholestase) et d'une maturation sexuelle normale à terme [15, 16, 18]. Plus précisément :

- L'ictère régresse le plus souvent en quelques mois ;
- La splénomégalie puis l'hépatomégalie disparaissent plus lentement, en quelques années ;
- Les éventuels troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine E sont classiquement considérés comme irréversibles, mais des améliorations de l'aréflexie ont été observées ([15] ;
- La correction pondérale pourrait être plus significative que la correction de la croissance staturale [24].

5.2.1.2 Examens biologiques

La concentration de bilirubine sérique se normalise le plus souvent en quelques mois, de même que celle des transaminases [15, 16, 18, 24]. Une perturbation des tests hépatiques sous traitement portant sur les transaminases et/ou la GGT doit avant tout faire rechercher un surdosage thérapeutique [19].

On observe par ailleurs une normalisation des concentrations sériques d'AB totaux (composés pour l'essentiel de l'AC et de son métabolite l'acide désoxycholique). Cette composition, retrouvée également dans les urines, reflète une bonne observance thérapeutique.

S'ils étaient présents au départ, les troubles de l'hémostase régressent (normalisation du TP et du facteur V) et les concentrations sériques des vitamines liposolubles A, D et E se normalisent en quelques mois (il faut à cet égard veiller à interrompre la supplémentation pour éviter un surdosage).

5.2.1.3 Échographie

L'hépatomégalie et la splénomégalie régressent progressivement voire se normalisent sous traitement [15]. Il en est de même des microkystes rénaux corticomédullaires, s'ils étaient présents [15, 18, 32].

5.2.1.4 Histologie hépatique

Les lésions histologiques du foie s'améliorent chez (presque) tous les malades, notamment en cas de déficit en 3 β -HSD avec une disparition de la cholestase et de l'inflammation, et une stabilisation ou une réduction de la fibrose [15, 18, 24]. Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose, bien que non validées dans ces maladies, constituent un moyen de suivi complémentaire utile [18].

5.2.1.5 Bilan métabolique

L'analyse des AB urinaires en spectrométrie de masse montre la diminution de l'excrétion d'AB atypiques (3 β -hydroxy- Δ 5, Δ 4-3-oxo), témoignant de la levée de la cholestase, de la restauration de la sécrétion biliaire dépendante des AB et de la réduction de leur production obtenue par le rétrocontrôle sur la 7 α -hydroxylase [15, 18]. Dans une série, la proportion de patients ayant un profil normal d'excrétion urinaire des AB atteignait 65 % sous traitement par AC, contre 2,3 % avant traitement par AC [24].

5.2.1.6 Efficacité à long terme

Deux séries ont pu suivre des patients sous traitement prolongé et confirmer la stabilité de l'effet thérapeutique à long terme, avec un recul moyen de 12,5 ans (extrêmes 5,6 - 15 ans) dans une série [15] et de 3 ans (extrêmes 0 – 10 ans) dans l'autre [24].

5.2.2 TOLERANCE

Sous réserve d'un suivi approprié (cf. ci-dessous) et de l'adaptation des doses, la tolérance du traitement est (très) bonne comme en attestait l'absence d'effet indésirable (EI) sévère dans une série comportant plus 180 patients-années de suivi [15, 18]. L'absence de décès et d'EI grave associé au traitement a été confirmée dans une autre série disposant d'un recul moyen sous traitement de près de trois ans (extrêmes 0 - 10 ans) [24].

Les EI émergents sous traitement sont d'intensité faible à modérée. Il s'agit essentiellement de prurit et/ou de diarrhées. L'atténuation de ces symptômes après une réduction de la dose suggère un surdosage [24].

5.2.3 LE CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE

Neuf grossesses sous traitement par AC ont été suivies chez quatre patientes : elles se sont déroulées de manière satisfaisante menant à la naissance d'enfants bien portants [15, 18]. Ce constat témoigne de l'innocuité de l'AC aux doses physiologiques et de la persistance d'une bonne efficacité thérapeutique durant cette période particulière de la vie.

5.2.4 OBSERVANCE

Comme cela a été indiqué ci-dessus, la bonne qualité de l'observance peut être attestée par l'analyse du profil des AB excrétés dans les urines.

Dans une série de 15 patients (dont 13 avec un déficit en 3β -HSD et 2 avec un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R) suivis pendant 12,5 ans en moyenne, l'observance a toujours été excellente, même chez les enfants plus âgés, ce qui constitue un bon reflet de l'acceptabilité satisfaisante du traitement [15, 18].

5.2.5 MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT

L'objectif du suivi est d'évaluer l'efficacité et la tolérance par des mesures cliniques, biochimiques, métaboliques et échographiques. Leur périodicité suggérée est indiquée au **Tableau 7**.

Les patients atteints d'un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R doivent bénéficier d'une surveillance renforcée, car l'équilibrage posologique du traitement peut être plus délicat qu'avec le déficit en 3β -HSD.

Tableau 7. Déficiences en 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R : modalités de suivi des patients traités par acide cholique.

Type d'examen	Périodicité
Examen clinique Poids, taille, transit, prurit, hépatomégalie/splénomégalie, ictère, réflexes ostéotendineux	Tous les 3 mois la 1 ^{re} année Tous les 6 mois jusqu'à la 5 ^e année Tous les ans ensuite
Bilan biologique Transaminases, GGT, PAL, bilirubinémie totale et conjuguée, AB totaux, TP et facteur V, NFS, ionogramme sanguin, cholestérolémie, triglycéridémie et α-foetoprotéine, vitamines A, D et E sériques	Synchronisée avec le suivi clinique
Bilan métabolique Analyse des AB urinaires (spectrométrie de masse)	Tous les 3 mois la 1 ^{re} année Tous les 6 mois dans l'année suivante Tous les ans ensuite
Échographie abdominale	Tous les ans
Histologie hépatique	Avant traitement Après au moins 5 ans de traitement (rythme adapté au cas par cas)
Élastométrie hépatique	Évaluation de la fibrose au long cours

AB : acides biliaires ; GGT : gamma glutamyl-transpeptidase ; NFS : numération-formule sanguine ; PAL : phosphatase alcaline.

Source : Gonzales et al. [18].

6 ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE

6.1 AU STADE DU DIAGNOSTIC INITIAL CHEZ L'ENFANT

La nécessité d'une prise en charge et d'une orientation urgentes vers des structures spécialisées des enfants atteints d'un déficit en 3 β -HSD et d'un déficit en Δ 4-3-oxo-R a déjà été soulignée dans les chapitres correspondants. Cette règle est particulièrement importante en période néonatale, tout nouveau-né présentant une cholestase avec décoloration des selles doit être adressé urgemment à un Centre de Référence des Maladies Rares du réseau Atrésie des voies biliaires et Cholestases génétiques ayant une expérience dans la réalisation de l'intervention de Kasai.

6.1.1 PROFESSIONNELS IMPLIQUES

Compte tenu de la diversité possible des circonstances de découverte et de la complexité du diagnostic différentiel des DSAB, la prise en charge associe au minimum :

- Des cliniciens spécialisés : pédiatre hépato-gastro-entérologue, voire néonatalogiste réanimateur ;
- Laboratoire de biochimie spécialisée ;
- Anatomopathologiste ;
- Biologiste moléculaire.

La démarche diagnostique est coordonnée par le praticien du Centre de référence/Centre de compétence.

La mise en route du traitement et l'ajustement des doses sont également assurées par ce praticien spécialisé car la posologie doit être adaptée aux résultats biologiques, en particulier ceux de l'analyse des AB urinaires +/- sériques par la chromatographie en phase gazeuse ou en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse, examens dont l'interprétation délicate nécessite une expérience solide.

6.1.1.1 Rôle des praticiens de premier recours

En pratique, le rôle irremplaçable du praticien de premier recours est de parvenir à poser sans délai le diagnostic de cholestase et/ou d'insuffisance hépatocellulaire puis d'orienter le patient vers une structure spécialisée (Centre de référence ou Centre de compétence de l'atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques cf. ci-après) qui prendra les mesures conservatoires et élaborera le diagnostic différentiel particulièrement complexe de ces situations.

Ainsi, un premier bilan doit être réalisé par tout praticien prenant en charge un nouveau-né qui reste ou devient ictérique à 14 jours ou au-delà. Ce bilan associe un examen clinique soigneux, un bilan biologique simple et une échographie abdominale. En effet, la nature cholestatique de cet ictère doit être systématiquement suspectée.

Si l'hypothèse se vérifie, l'enfant doit faire l'objet d'un adressage urgent, car l'étiologie la plus fréquente à cet âge (45 % des cas) - à considérer en priorité jusqu'à preuve du contraire - est l'AVB, maladie dont le pronostic dépend de la précocité de l'intervention chirurgicale correctrice.

Par ailleurs, il faut systématiquement administrer dès que possible une injection parentérale de vitamine K (10 mg) pour prévenir les complications hémorragiques résultant d'un trouble de la coagulation par carence en vitamine K.

Le diagnostic étiologique précis est établi en milieu spécialisé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et moléculaires.

La question du choix d'un médecin généraliste est évoquée ci-dessous.

6.2 ORGANISER LA TRANSITION A L'ADOLESCENCE

Les patients atteints de déficit en 3β -HSD ou en $\Delta 4$ -3-oxo-R doivent être suivis au plan médical et prendre le traitement substitutif par AC tout au long de leur vie. Il est donc indispensable d'organiser dans de bonnes conditions la transition de la prise en charge entre l'équipe pédiatrique qui aura assuré le suivi initial et les médecins/hépatologues d'adultes qui prendront en charge le patient pendant sa vie adulte.

Un groupe de travail du collectif « FILFOIE » (Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant) a réfléchi aux conditions visant à optimiser ce passage de témoin qui interviendra pendant la période délicate de l'adolescence et a proposé en 2016 un ensemble de recommandations pratiques visant à optimiser la transition d'un service pédiatrique à un service d'adultes [115]. Ce référentiel concerne tous les jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques. Les praticiens intéressés sont invités à consulter directement la version intégrale de ce document très complet, disponible en ligne², dont le présent PNDS ne cite ci-dessous que les points principaux.

Le groupe propose d'organiser la transition en trois périodes successives.

6.2.1 PREPARATION AU TRANSFERT : 14-18 ANS

Les mesures suivantes sont conseillées :

- Informer le patient bien en amont des conditions de transfert en service de soins pour adultes (qui se fait généralement vers l'âge de 18 ans) ;
- Adapter les consultations pour aider l'adolescent à s'autonomiser ;
- Proposer des séances d'éducation thérapeutique ;
- Évaluer ses connaissances et ses compétences ;
- Proposer des consultations multidisciplinaires avec la psychologue, l'assistante sociale, la diététicienne, l'infirmière de liaison/coordination, le pédiatre et le chirurgien ;
- Prévoir le choix du médecin d'adultes référent au moins 1 an avant le transfert ;
- Lui adresser les comptes rendus de consultations, et lui expliquer en détail la maladie et les modalités de surveillance et de traitement.

² <https://www.filfoie.com/wp-content/uploads/2017/11/referentiel-Filfoie-2017.pdf>

6.2.1.1 Rôle de l'éducation thérapeutique dans l'autonomisation de la prise en charge

Au titre de l'éducation thérapeutique du patient, le groupe FILFOIE indique que « L'éducation thérapeutique (ETP) fait partie intégrante de la préparation au transfert en médecine d'adultes, qu'elle soit formalisée ou non dans une démarche validée ETP spécifique aux maladies du foie. » [115].

Le programme est centré sur les points essentiels qui doivent être régulièrement abordés avec l'adolescent : connaissance de la maladie, ses complications, importance du suivi et des traitements, risques liés à la mauvaise observance du traitement, et à certaines conduites à risque (alcool et autres toxiques). Il est recommandé d'évaluer annuellement ces connaissances par un questionnaire ad hoc³. Un questionnaire/guide d'aide aux parents est également proposé par le même groupe.

L'adolescent doit progressivement apprendre (avec l'aide de ses parents) à gérer de façon indépendante « les rendez-vous de consultations et d'examen, l'approvisionnement de son traitement en pharmacie, le renouvellement des ordonnances et des différents certificats médicaux (ALD, MDPH, ...), et à organiser son transport en consultation ou hospitalisation ».

Enfin, « Le choix d'un médecin généraliste à l'âge de 16 ans, comme l'impose la réglementation (formulaire cerfaN° 12485*02), peut constituer une première démarche administrative poussant l'adolescent à réfléchir à une nouvelle organisation de suivi médical, avec potentiellement plusieurs acteurs de santé » [115].

6.2.2 PERIODE DE TRANSFERT : 16-20 ANS

Les points-clés de cette période sont les suivants :

- Effectuer le transfert en période de stabilité clinique, psychologique et sociale ;
- Prévoir des consultations communes ou alternées avec le médecin référent d'adultes ;
- Adresser une fiche de liaison ou un document équivalent (courrier de synthèse) ;
- Confirmer la prise de contact avec le médecin référent et obtenir un retour d'information (éviter les patients perdus de vue).

6.2.3 ACCUEIL DANS LES SERVICES D'ADULTES

Prévoir lors de la 1^{re} consultation :

- Un accueil spécifique du jeune et de ses parents ;
- Un temps de consultation suffisant ;
- Un temps pour présenter l'équipe soignante et les locaux.

Il est également recommandé d'adresser au médecin généraliste et au pédiatre le courrier de chaque consultation et d'hospitalisation et de les informer si le jeune patient n'est pas venu en consultation.

7 ANNEXES

7.1 ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Pr Emmanuel GONZALES, coordonnateur du Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques (CRAVB-CG ; Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Bicêtre, AP-HP, 78, rue du général Leclerc, 94270, Le Kremlin-Bicêtre cedex).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Pr Emmanuel GONZALES**, CRAVB-CG, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ;
- **Dr Sophie HILLAIRE**, Gastro-entérologue hépatologue, Hôpital Foch, Suresnes ;
- **Pr Emmanuel JACQUEMIN**, CRAVB-CG, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre ;
- **Dr Bertrand ROQUELAURE**, Centre de compétence AVB-CG, Service Hépatogastro-Entérologie, Hôpital La Timone, CHU Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- **Dr Teresa ANTONINI**, Centre de compétence AVB-CG (hépatologie adultes), Unité Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, AP-HP, Villejuif ;
- **Mme Hélène BÉRRUÉ-GAILLARD**, Association maladies foie enfants (AMFE), Malakoff ;
- **Dr Pierre BROUÉ**, Centre de compétence AVB-CG, Service d'Hépatologie Gastroentérologie et de nutrition pédiatriques, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse ;
- **Dr Joseph COHEN**, Pédiatre, Paris ;
- **Dr Alain DABADIE**, Centre de compétence AVB-CG, Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Sud, CHU Rennes ;
- **Dr Muriel GIRARD** Service de Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, pédiatriques, Hôpital Necker, Paris ;
- **Pr Valérie McLIN**, Centre suisse du foie de l'enfant, Hôpitaux Universitaires Genève, Genève ;
- **Pr Stéphane MOULY**, Département de Médecine interne, Hôpital Lariboisière, Paris ;
- **Dr Anne MIYARA**, Laboratoire de Biologie médicale, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris ;
- **Pr Raoul POUPON**, Gastro-entérologue et hépatologue, Clinique Hartmann, Neuilly Sur Seine
- **Dr Anne SPRAUL**, Laboratoire de Biochimie, CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS déficits de synthèse des acides biliaires primaires ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Échanges continus par téléphone et courriels.

Réunion plénière finale, présentielle et par conférence téléphonique, le 26 juin 2019.

7.2 ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DES CENTRES DE COMPETENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS

CENTRE DE REFERENCE COORDONNATEUR

Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques

Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Bicêtre, AP-HP

78, rue du général Leclerc

94270, Le Kremlin-Bicêtre cedex

Secrétariat tél : 01 45 21 31 64 (Mme Axelle Cabriolle)

tél : 01 45 21 31 77 ou 01 45 21 31 67 (7 jours/7)

Fax : 01 45 21 28 16

Mail : axelle.cabriolle@aphp.fr ; isabelle.friteau@aphp.fr

Site web : <http://www.atresievoiesbilaires.com/index.php>

CENTRES DE REFERENCE CONSTITUTIFS DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES ET CHOLESTASES GENETIQUES

Lyon

Service Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices civils de Lyon, Lyon

Responsable : Pr Alain LACHAUX

Contact : 04 27 85 59 78.

Paris

Unité fonctionnelle d'hépatologie pédiatrique, Service de Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris

Responsable : Dr Dominique DEBRAY

Contact : 01 44 49 41 54.

CENTRES DE COMPETENCE DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES ET CHOLESTASES GENETIQUES

Centres d'hépatologie pédiatrique

Lille

Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition, Hôpital Jeanne de Flandres, CHU Lille

Responsable : Pr Frédéric GOTTRAND

Contact : 03 20 44 61 26.

Marseille

Service Hépatogastro-Entérologie, Hôpital La Timone, CHU Marseille

Responsable : Dr Bertrand ROQUELAURE

Contact : 04 91 38 80 60.

Rennes

Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Sud, CHU Rennes

Responsable : Dr Alain DABADIE

Contact : 02 99 26 67 33.

Centres d'hépatologie pédiatrique et adulte**Toulouse**

Responsable : Dr Pierre BROUÉ

Hépatologie adulte

Service d'Hépatologie, Hôpital Rangueil, CHU Toulouse

Responsable : Pr Christophe BUREAU

Contact : 05 61 32 29 60.

Hépatologie pédiatrique

Service Hépatologie Gastroentérologie Nutrition Pédiatriques et Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital des enfants, CHU Toulouse

Responsable : Dr Pierre BROUÉ

Contact : 05 34 55 85 66.

Centres d'hépatologie adulte**Clichy**

Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, AP-HP

Responsable : Dr Aurélie PLESSIER

Contact : 01 40 87 55 97.

Villejuif

Unité Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, AP-HP

Responsable : Dr Eleonora DE MARTIN

Contact : 01 45 59 30 28.

ASSOCIATION DE PATIENTS

Association maladies foie enfants (AMFE), Malakoff

27 rue Edgar Quinet

92240 Malakoff

Courriel : contact@amfe.fr

Fax : 01 47 55 03 61

Site web : <http://www.amfe.fr/>

7.3 ANNEXE 3. DIFFUSION ET FINANCEMENT DU PNDS

Le PNDS et son argumentaire sont mis en ligne sur le site Internet du Centre de référence coordonnateur (<http://www.atresievoiesbiliaires.com/index.php>) et sur le site de la filière FILFOIE (<https://www.filfoie.com/>).

La réalisation de ce PNDS n'a fait l'objet d'aucun financement particulier.

7.4 ANNEXE 4. ÉTIOLOGIES PRINCIPALES DES ICTERES A BILIRUBINE LIBRE (NON CONJUGUEE) DE L'ENFANT

Tableau 8. Principales causes d'ictère à bilirubine libre de l'enfant.

Mécanismes		Causes
Hémolyses constitutionnelles	Pathologie de la membrane globulaire	Sphérocytose, elliptocytose, pyropoïkilocytose, pyknocytose
	Pathologie de l'hémoglobine	Drépanocytose, thalassémie, autres
	Pathologie enzymatique	Déficits en G6PD, en PK
Hémolyses acquises immunologiques	Alloimmunisation materno-foetale	Incompatibilités rhésus, ABO, autres groupes
		Anticorps « chaud » : anémie hémolytique auto-immune Anticorps « froid » : agglutinine froide
	Immunoallergique	Médicament
Hémolyses mécaniques	Microangiopathie	SHU, PTT
	Autres	Valves mécaniques, ECMO, brûlures, CIVD
Hémolyses infectieuses		Paludisme, sepsis
Hémolyse intramédullaire	Dysérythropoïèse	Dysmyélopoïèse, leucémies, Parvovirus B19
Autres causes d'hémolyse		Abêtalipoprotéïnémie et déficit en vitamine E, hémoglobinurie paroxystique nocturne
Défaut de conjugaison de la bilirubine (UGT1A1)	Immaturité enzymatique	Ictère physiologique du nouveau-né
	Inhibition enzymatique	Certains médicaments
	Déficit héréditaire d'activité de l'enzyme modéré ou sévère	Syndrome de Gilbert, Maladie de Crigler Najjar (type I déficit complet, type II déficit incomplet)
Autres		Hypothyroïdie, trisomie 21

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; PK : pyruvate kinase ; PTT : purpura thrombopénique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

7.5 ANNEXE 5. INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE DE L'ENFANT : ETIOLOGIES VIRALES, METABOLIQUES, TOXIQUES ET DYSIMMUNITAIRES

7.5.1 CAUSES INFECTIEUSES VIRALES

Les causes infectieuses sont essentiellement représentées par des virus qui peuvent entraîner une IHA sur un foie sain ou décompenser une hépatopathie chronique, parfois méconnue [97-102].

Le virus de l'hépatite A (VHA) est à l'origine d'hépatites le plus souvent bénignes, mais qui peuvent évoluer vers l'hépatite fulminante dans 0,5 à 1 % des cas. Le virus de l'hépatite B (VHB) est rarement, mais non exceptionnellement associé à des IHA graves, surtout en cas de co-infection avec le virus Delta. Le VHE est exceptionnel dans les pays industrialisés.

Les *Herpesviridae* (HSV-1 et -2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 et -8) possèdent un tropisme hépatique et un potentiel d'IHA grave. Une suspicion anamnestique ou clinique d'infection à HSV-1 et -2 conduit à débiter en urgence un traitement par aciclovir IV.

Les autres virus hépatotropes (entérovirus dont *Coxsackie*, *Parvovirus B19*, *Influenzae*, adénovirus, dengue en zone endémique...) doivent également être recherchés.

7.5.2 MALADIES METABOLIQUES

Ces affections regroupent les anomalies constitutionnelles du métabolisme énergétique qui se démasquent le plus souvent avant l'âge d'un an (50 % des IHA avant 1an) et des pathologies de surcharge comme l'hémochromatose périnatale et la maladie de Wilson. L'ictère est souvent absent ou tardif alors qu'une tendance aux hypoglycémies, une acidose lactique et des dysfonctions neurologiques, musculaires, rénales et cardiaques peuvent enrichir le tableau [97-102].

7.5.2.1 Galactosémie

Maladie de transmission autosomique récessive due à un déficit en galactose-1-phosphate-uridyl-transférase par mutation du gène *GALT*, la galactosémie se révèle dès la mise au sein ou la prise de lait - hormis les laits sans lactose (le lactose est l'association du glucose et du galactose) - par un ictère avec vomissements et hypotonie.

L'IHA peut être associée à une infection bactérienne intercurrente, notamment à *E. coli*. Le diagnostic est posé par le dosage de l'activité uridyl diphosphate galactosyltransférase des globules rouges (avant transfusion) et est confirmé par l'étude moléculaire du gène *GALT*. Le traitement repose sur le régime sans galactose qui permet généralement une régression de l'IHA.

7.5.2.2 Fructosémie

L'intolérance héréditaire au fructose (fructosémie) est une maladie de transmission autosomique récessive due à un déficit en aldolase B, enzyme exprimée dans le foie, le rein et l'intestin grêle.

L'altération de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique (inhibition enzymatique par le fructose 1P) est à l'origine d'hypoglycémies, de vomissements puis d'IHA associée une tubulopathie rénale de type Toni-Debré-Fanconi. Elle se manifeste dès l'exposition à l'apport de fructose (saccharose, sirops médicamenteux, sucre). Les manifestations les plus fréquentes sont des

vomissements, un refus des aliments sucrés, des hypoglycémies, une hypophosphorémie puis une IHA en cas d'ingestions plus importantes et prolongées. Le diagnostic est souvent posé par la correction de l'IHA après éviction du fructose et confirmé par l'étude du gène *ALDOB* en biologie moléculaire.

7.5.2.3 Tyrosinémie de type 1

La tyrosinémie héréditaire de type 1 est une maladie de transmission autosomique récessive due à des mutations du gène *FAH* qui code la fumarylacétoacétate hydrolase. Il en résulte l'accumulation de métabolites intermédiaires, qui sont hépatotoxiques, cirrhogènes et oncogènes.

Elle se manifeste rarement par une IHA néonatale et/ou une cirrhose précoce. Le diagnostic est plus souvent évoqué devant un syndrome hémorragique et/ou une hépatosplénomégalie et ascite vers l'âge de trois mois. S'y associent des hypoglycémies, une atteinte rénale (tubulopathie proximale) et neurologique (crises pseudoporphyriques, convulsions). En l'absence de traitement, l'évolution est rapide vers l'IHC avec rachitisme sévère. La cirrhose micronodulaire et l'hépatocarcinome sont particulièrement fréquents. Le diagnostic spécifique est posé sur la recherche de succinylacétone et d'acide delta aminolévulinique urinaire. Il est confirmé par l'étude moléculaire du gène *FAH*. Depuis 20 ans le traitement par nitisinone (NTBC), associé à un régime pauvre en tyrosine, a profondément amélioré le pronostic de la maladie. Il doit être débuté le plus tôt possible.

7.5.2.4 Maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale

Les cytopathies mitochondriales constituent une cause fréquemment retenue. Le diagnostic est évoqué devant des hypoglycémies, une hyperlactacidémie et une perturbation des points redox sanguins et de la chromatographie urinaire des acides organiques. Des atteintes extrahépatiques (neurologique, rénale, cardiaque ou musculaire) sont également évocatrices.

Le diagnostic est confirmé par l'étude enzymatique de la chaîne respiratoire sur biopsie hépatique, musculaire ou culture de fibroblastes. Le caractère primitif de l'atteinte mitochondriale n'est confirmé par biologie moléculaire que dans une minorité de cas. Dans les autres cas, le caractère primitif ne peut être formellement établi. Le pronostic varie de la récupération complète au décès rapide dans un tableau de cirrhose décompensée. En cas d'atteinte neurologique, la transplantation hépatique est contre-indiquée.

7.5.2.5 Déficit en ornithine-carbamyl-transférase

Le déficit en ornithine-carbamyl-transférase est une des anomalies du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac pouvant être responsable d'IHA. Elle est transmise sur un mode récessif ou dominant lié à l'X. Il existe souvent une encéphalopathie secondaire à une hyperammoniémie marquée ($> 100 \mu\text{mol/L}$). La confirmation du diagnostic repose sur le dosage d'acide orotique et l'analyse moléculaire du gène.

7.5.2.6 Hémochromatose néonatale

L'hémochromatose néonatale est responsable d'une cirrhose de constitution anténatale, donc très différente de la forme génétique familiale de l'adulte. La surcharge en fer diffuse (hépatique et extrahépatique) caractéristique de la maladie pourrait être due à une allo-immunisation maternelle dirigée contre des antigènes du foie fœtal, conduisant à une cirrhose hépatique anténatale avec anasarque, oligoamnios et retard de croissance in utero.

Le tableau est bruyant dès la naissance avec ascite, hypertension portale et trouble des fonctions de synthèse. Le pronostic est sombre et le diagnostic, qui repose sur une expertise multidisciplinaire, est important, car une récurrence au cours d'une nouvelle grossesse pourrait être prévenue par des perfusions maternelles d'immunoglobulines polyvalentes de la 18^e semaine d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement.

7.5.2.7 Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive caractérisée par l'accumulation de cuivre dans les tissus. C'est une cause fréquente d'IHC/IHA chez le grand enfant. Elle évolue sur un mode chronique, mais peut être révélée par une décompensation aiguë, survenant généralement à l'adolescence.

Une anémie hémolytique avec test de Coombs négatif est souvent retrouvée. Une céruléoplasminémie basse, une cuprurie élevée et la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique sont très évocatrices du diagnostic. L'étude en biologie moléculaire du gène *ATP7B* permet le plus souvent de confirmer le diagnostic. Le traitement chélateur par D-penicillamine doit être débuté en l'absence d'encéphalopathie hépatique. Une transplantation hépatique peut être nécessaire dans les formes fulminantes.

7.5.3 INTOXICATIONS

De nombreuses substances (médicaments, champignons, drogues) sont hépatotoxiques soit de manière directement proportionnelle à la dose, soit de manière idiosyncrasique.

L'utilisation du paracétamol notamment en automédication en fait la première cause toxique d'IHA chez l'adulte comme chez l'enfant. Chez le jeune enfant, il s'agit souvent d'un surdosage accidentel dû à des prises inadaptées sur plusieurs jours. Chez l'adolescent, il s'agit volontiers d'intoxication volontaire avec une prise massive unique. En cas de prise massive, le traitement par N-acétylcystéine doit être débuté au plus vite, sans attendre le résultat de la paracétamolémie.

7.5.4 MALADIES DYSIMMUNITAIRES

Chez l'enfant, les maladies auto-immunes du foie tendent à se caractériser par une évolution chronique, la présence de marqueurs d'auto-immunité et une sensibilité aux traitements immunosuppresseurs [97-102].

7.5.4.1 Hépatites auto-immunes

Les hépatites auto-immunes peuvent toucher les enfants et les nourrissons. Globalement, elles sont marquées par une prédominance féminine (75 %), une prédisposition génétique probable avec de fréquentes maladies auto-immunes dans la famille, une hypergammaglobulinémie, des lésions hépatiques très agressives et la possibilité d'atteintes extra-hépatiques. Des facteurs déclenchants sont possibles : infections virales (VHA, VHB, VHC, CMV, EBV, rougeole) médicaments (minocycline, nitrofurantoin, diclofénac, acide tiénilique).

Avant un an, il s'agit surtout d'hépatites pauci-immunes dites « à cellules géantes ». Elles sont associées à une anémie hémolytique avec test de Coombs positif. Chez l'enfant plus âgé, il s'agit des

hépatites auto-immunes de type 1 (anticorps antinucléaires et anti muscle lisse) et de type 2 (anticorps anti-LC1 et anti-LKM).

Dans tous les cas, un traitement immunosuppresseur doit être commencé au plus vite afin d'éviter l'IHA et la transplantation. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement immunosuppresseur, mais peut être émaillée de rechutes et se compliquer d'une cirrhose.

7.5.4.2 Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique, qu'il soit génétique comme dans la lymphohistiocytose familiale ou acquis (d'origine virale, néoplasique, auto-immune) est défini par des critères cliniques (fièvre, splénomégalie), biologiques (bi- ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hypertriglycémie, hyperferritinémie) et cyto-histologiques (hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions périphériques). Ce tableau peut se compliquer d'une IHA. Un agent infectieux causal (bactérien, viral, fongique ou parasitaire) doit être activement recherché et traité en urgence.

La présence d'hémophagocytes sur le myélogramme permet généralement de faire le diagnostic et de débiter un traitement immunosuppresseur. Il s'agit d'une maladie généralisée avec un pronostic médiocre, notamment dans sa forme primitive génétique qui est grevée d'une mortalité de 50 % environ.

7.6 ANNEXE 6. RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES

Recherche documentaire

Sources consultées	PUBMED
Période de recherche	1974 – 2018
Langues retenues	Anglais et Français
Mots clés utilisés	Bile acid defects AKR1D1 Cholic acid HSD3B7
Nombre d'études retenues	115

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

RÉFÉRENCES

1. Clayton, P.T., *Disorders of bile acid synthesis*. J Inherit Metab Dis, 2011. **34**(3): p. 593-604.
2. Corso, G., A. Dello Russo, and M. Gelzo, *Liver and the defects of cholesterol and bile acids biosynthesis: Rare disorders many diagnostic pitfalls*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(29): p. 5257-5265.
3. Setchell, K. and N. O'Connell, *Disorders of bile acid synthesis and metabolism*, in *Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed.*, W. Walker, et al., Editors. 2004, BC Decker: Hamilton, Ontario p. 1308-43.
4. Setchell, K.D. and J.E. Heubi, *Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **43** Suppl 1: p. S17-22.
5. Heubi, J.E., K.D. Setchell, and K.E. Bove, *Inborn errors of bile acid metabolism*. Semin Liver Dis, 2007. **27**(3): p. 282-94.
6. Bove, K.E., et al., *Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review*. Pediatr Dev Pathol, 2004. **7**(4): p. 315-34.
7. Sundaram, S.S., et al., *Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008. **5**(8): p. 456-68.
8. Monte, M.J., et al., *Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(7): p. 804-16.
9. Russell, D.W., *The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis*. Annu Rev Biochem, 2003. **72**: p. 137-74.
10. Jacquemin, E., et al., *A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency*. J Pediatr, 1994. **125**(3): p. 379-84.
11. Davit-Spraul, A., et al., *Progressive familial intrahepatic cholestasis*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 1.
12. Clayton, P.T., et al., *Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids*. J Clin Invest, 1987. **79**(4): p. 1031-8.
13. Setchell, K.D., et al., *Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis*. J Clin Invest, 1988. **82**(6): p. 2148-57.
14. Jahnel, J., et al., *An Attempt to Determine the Prevalence of Two Inborn Errors of Primary Bile Acid Synthesis: Results of a European survey*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017.
15. Gonzales, E., et al., *Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy*. Gastroenterology, 2009. **137**(4): p. 1310-1320 e1-3.
16. Subramaniam, P., et al., *Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism--3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **50**(1): p. 61-6.
17. Balistreri, W.F., et al., *Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 222-35.
18. Gonzales, E., et al., *Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood*. Orphanet J Rare Dis, 2018. **13**(1): p. 190.
19. Gonzales, E., *Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique*, in *Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 2006*, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6). p. 161.
20. Valla, D.C., *Cholestase*. Hépatogastro 2013. **20**: p. 618-27.
21. Heubi, J. *Bile Acid Synthesis Disorders*. 2017 11 mai 2018]; Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/bile-acid-synthesis-disorders/>.
22. Marschall, H.U. and U. Beuers, *When bile acids don't get amidated*. Gastroenterology, 2013. **144**(5): p. 870-3.

23. Jiang, L.L., et al., *Structure of D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein*. J Biochem, 1997. **121**(2): p. 364-9.
24. Heubi, J.E., K.E. Bove, and K.D.R. Setchell, *Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **65**(3): p. 321-326.
25. Stieger, B., et al., *Differential interaction of bile acids from patients with inborn errors of bile acid synthesis with hepatocellular bile acid transporters*. Eur J Biochem, 1997. **244**(1): p. 39-44.
26. Schwarz, M., et al., *The bile acid synthetic gene 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis*. J Clin Invest, 2000. **106**(9): p. 1175-84.
27. Cheng, J.B., et al., *Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1833-41.
28. Akobeng, A.K., et al., *An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets*. Arch Dis Child, 1999. **80**(5): p. 463-5.
29. Ichimiya, H., et al., *Treatment of chronic liver disease caused by 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid*. Arch Dis Child, 1990. **65**(10): p. 1121-4.
30. Horslen, S.P., et al., *3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency; effect of chenodeoxycholic acid therapy on liver histology*. J Inherit Metab Dis, 1992. **15**(1): p. 38-46.
31. Gonzales, E. and E. Jacquemin, *Cholestases néonatales.*, in EMC Pédiatrie 4-060-A-152006, Elsevier SAS: Paris.
32. Bossi, G., et al., *Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene*. Pediatr Rep, 2017. **9**(3): p. 7266.
33. Setchell, K.D., et al., *Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease*. J Clin Invest, 1998. **102**(9): p. 1690-703.
34. Zhang, W., et al., *Tandem mass spectrometric determination of atypical 3beta-hydroxy-Delta5-bile acids in patients with 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency: application to diagnosis and monitoring of bile acid therapeutic response*. Clin Chem, 2015. **61**(7): p. 955-63.
35. Riello, L., et al., *Titration of bile acid supplements in 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. **50**(6): p. 655-60.
36. Buchmann, M.S., et al., *Lack of 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase in fibroblasts from a child with urinary excretion of 3 beta-hydroxy-delta 5-bile acids. A new inborn error of metabolism*. J Clin Invest, 1990. **86**(6): p. 2034-7.
37. Matarazzo, L., et al., *A Familial non-itching cholestasis*. Digestive and Liver Disease, 2014. **46**: p. e105-e106.
38. Fischler, B., et al., *Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis*. J Intern Med, 2007. **262**(2): p. 254-62.
39. Molho-Pessach, V., et al., *Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology*. Hepatology, 2012. **55**(4): p. 1139-45.
40. Kobayashi, M., et al., *3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman*. Pediatr Int, 2000. **42**(6): p. 685-8.
41. Clayton, P.T., et al., *3-Oxo-delta 4 bile acids in liver disease*. Lancet, 1988. **1**(8597): p. 1283-4.
42. Sumazaki, R., et al., *Gene analysis in delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency*. Lancet, 1997. **349**(9048): p. 329.
43. Shneider, B.L., et al., *Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis*. J Pediatr, 1994. **124**(2): p. 234-8.

44. Ueki, I., et al., *SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(5): p. 776-85.
45. Gonzales, E., et al., *SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect*. J Hepatol, 2004. **40**(4): p. 716-8.
46. Kondo, K.H., et al., *Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme*. Eur J Biochem, 1994. **219**(1-2): p. 357-63.
47. Charbonneau, A. and V. Luu-The, *Assignment of steroid 5beta-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to human chromosome bands 7q32-->q33 and 1q23-->q25, respectively, by in situ hybridization*. Cytogenet Cell Genet, 1999. **84**(1-2): p. 105-6.
48. Lemonde, H.A., et al., *Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy*. Gut, 2003. **52**(10): p. 1494-9.
49. 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 and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **64**(1): p. 154-168.
50. Lu, F.T., et al., *gamma-Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014. **59**(6): p. 695-701.
51. Garzoni, L. and V. McLin, *La cholestase néonatale : guide pratique pour la prise en charge du nourrisson*. Paediatrica, 2016. **27**(4): p. 31-35.
52. Broué, P. and O. Cuvinciuc. *Ictère du nourrisson*. Pas à pas en pédiatrie 2008; Available from: <http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/ictere-du-nourrisson>.
53. Chardot, C., et al., *Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009*. J Hepatol, 2013. **58**(6): p. 1209-17.
54. Wildhaber, B.E., et al., *Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. **46**(3): p. 299-307.
55. Pariente, D. and S. Franchi-Abella, *Malformations des voies biliaires, rôle de l'imagerie*. Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle, 2018.
56. Russo, P., et al., *Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(4): p. 357-362.e2.
57. Serinet, M.O., et al., *Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. 1280-6.
58. Hadj-Rabia, S., et al., *Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1386-90.
59. Grosse, B., et al., *Claudin-1 involved in neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome regulates hepatic paracellular permeability*. Hepatology, 2012. **55**(4): p. 1249-59.
60. Grammatikopoulos, T., et al., *Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2016. **65**(6): p. 1179-1187.
61. Girard, M., et al., *DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis*. Hum Mutat, 2016. **37**(10): p. 1025-9.
62. Alagille, D., et al., *Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur*. J Pediatr, 1975. **86**(1): p. 63-71.
63. Mitchell, E., M. Gilbert, and K.M. Loomes, *Alagille Syndrome*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(4): p. 625-641.
64. Oda, T., et al., *Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome*. Nat Genet, 1997. **16**(3): p. 235-42.
65. Kamath, B.M., et al., *Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. **67**(2): p. 148-156.

66. Patel, D. and J.H. Teckman, *Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(4): p. 643-655.
67. Clayton, P.T., et al., *Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis*. J Inher Metab Dis, 2002. **25**(6): p. 501-13.
68. Setoguchi, T., et al., *A biochemical abnormality in cerebrotendinous xanthomatosis. Impairment of bile acid biosynthesis associated with incomplete degradation of the cholesterol side chain*. J Clin Invest, 1974. **53**(5): p. 1393-401.
69. Berginer, V.M., et al., *Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 143-7.
70. von Bahr, S., et al., *Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **40**(4): p. 481-6.
71. Berginer, V.M., G. Salen, and S. Shefer, *Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid*. N Engl J Med, 1984. **311**(26): p. 1649-52.
72. Heubi, J.E., K.D.R. Setchell, and K.E. Bove, *Inborn Errors of Bile Acid Metabolism*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(4): p. 671-687.
73. Ferdinandusse, S., et al., *Mutations in the gene encoding peroxisomal alpha-methylacyl-CoA racemase cause adult-onset sensory motor neuropathy*. Nat Genet, 2000. **24**(2): p. 188-91.
74. Monte, M.J., et al., *ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia*. J Hepatol, 2017. **66**(3): p. 581-588.
75. Setchell, K.D., et al., *Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 217-32.
76. Waterham, H.R., S. Ferdinandusse, and R.J. Wanders, *Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(5): p. 922-33.
77. Setchell, K.D., et al., *Genetic defects in bile acid conjugation cause fat-soluble vitamin deficiency*. Gastroenterology, 2013. **144**(5): p. 945-955 e6; quiz e14-5.
78. Chong, C.P., et al., *Bile acid-CoA ligase deficiency--a new inborn error of bile acid metabolism*. J Inher Metab Dis, 2012. **35**(3): p. 521-30.
79. Srivastava, A., *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2014. **4**(1): p. 25-36.
80. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Cholestasis, progressive familial intrahepatic, 1; PFIC1*. 2016 24 mai 2018]; Available from: <https://www.omim.org/entry/211600>.
81. Bull, L.N. and R.J. Thompson, *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(4): p. 657-669.
82. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Cholestasis, benign recurrent intrahepatic, 1; BRIC1*. 2016 24 Mai 2018]; Available from: <https://www.omim.org/entry/243300?search=benign%20recurrent%20intrahepatic%20cholestasis%20%20&highlight=1%20benign%20recurrent%20intrahepatic%20cholestasi>.
83. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Cholestasis, benign recurrent intrahepatic, 2; BRIC2*. 2016 24 Mai 2018]; Available from: <https://www.omim.org/entry/605479?search=benign%20recurrent%20intrahepatic%20cholestasis%20%20&highlight=1%20benign%20recurrent%20intrahepatic%20cholestasi>.
84. van Mil, S.W., et al., *Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11*. Gastroenterology, 2004. **127**(2): p. 379-84.
85. Sambrotta, M., et al., *Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease*. Nat Genet, 2014. **46**(4): p. 326-8.
86. Gomez-Ospina, N., et al., *Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 10713.
87. Girard, M., et al., *MYO5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease*. Hepatology, 2014. **60**(1): p. 301-10.

88. Gonzales, E., et al., *MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease*. Hepatology, 2017. **65**(1): p. 164-173.
89. Smith, H., et al., *Associations among genotype, clinical phenotype, and intracellular localization of trafficking proteins in ARC syndrome*. Hum Mutat, 2012. **33**(12): p. 1656-64.
90. Esteve, C., et al., *Loss-of-Function Mutations in UNC45A Cause a Syndrome Associating Cholestasis, Diarrhea, Impaired Hearing, and Bone Fragility*. Am J Hum Genet, 2018. **102**(3): p. 364-374.
91. Jacquemin, E., et al., *Transient neonatal cholestasis: origin and outcome*. J Pediatr, 1998. **133**(4): p. 563-7.
92. Ferdinandusse, S. and S.M. Houten, *Peroxisomes and bile acid biosynthesis*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1763**(12): p. 1427-40.
93. Faust, P.L., et al., *Peroxisome biogenesis disorders: the role of peroxisomes and metabolic dysfunction in developing brain*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(3): p. 369-83.
94. Wanders, R.J. and S. Ferdinandusse, *Peroxisomes, peroxisomal diseases, and the hepatotoxicity induced by peroxisomal metabolites*. Curr Drug Metab, 2012. **13**(10): p. 1401-11.
95. Monnens, L., et al., *Disturbances in bile acid metabolism of infants with the Zellweger (cerebro-hepato-renal) syndrome*. Eur J Pediatr, 1980. **133**(1): p. 31-5.
96. Kase, B.F., et al., *In vivo and vitro studies on formation of bile acids in patients with Zellweger syndrome. Evidence that peroxisomes are of importance in the normal biosynthesis of both cholic and chenodeoxycholic acid*. J Clin Invest, 1985. **76**(6): p. 2393-402.
97. Afanetti, M., E. Gonzales, and P. Tissières, *Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant in EMC Pédiatrie -Maladies infectueuses* 2012, Elsevier SAS: Paris.
98. Squires, J.E., P. McKiernan, and R.H. Squires, *Acute Liver Failure: An Update*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(4): p. 773-805.
99. Devictor, D., et al., *Acute liver failure in children*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011. **35**(6-7): p. 430-7.
100. Devictor, D., et al., *Acute liver failure in neonates, infants and children*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **5**(6): p. 717-29.
101. Shanmugam, N.P., et al., *Neonatal liver failure: aetiologies and management--state of the art*. Eur J Pediatr, 2011. **170**(5): p. 573-81.
102. Squires, J.E., et al., *Liver Transplant Listing in Pediatric Acute Liver Failure: Practices and Participant Characteristics*. Hepatology, 2018. **68**(6): p. 2338-2347.
103. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. *Syndrome de malabsorption*. 1999 6 juin 2018]; Available from: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-malabsorption#qa163>.
104. Piloquet, H. *Diarrhées chroniques*. 2008 6 juin 2018]; Available from: <http://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/diarrhees-chroniques>.
105. Laboratoire CERBA. *Selles (analyses physique et chimique)*. 6 juin 2018]; Available from: <http://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0442F.pdf>.
106. Levy, P., *Diagnostic de l'insuffisance pancréatique exocrine*. Hépatogastro & Oncologie Digestive, 2002. **9**(2): p. 123-8.
107. Ichimiya, H., et al., *Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment*. J Lipid Res, 1991. **32**(5): p. 829-41.
108. Shea, H.C., et al., *Analysis of HSD3B7 knockout mice reveals that a 3alpha-hydroxyl stereochemistry is required for bile acid function*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(28): p. 11526-33.
109. Daugherty, C.C., et al., *Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency)*. Hepatology, 1993. **18**(5): p. 1096-101.

110. Koopman, B.J., et al., *Bile acid therapies applied to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis*. Clin Chim Acta, 1985. **152**(1-2): p. 115-22.
111. Clayton, P.T., et al., *Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid*. Gut, 1996. **38**(4): p. 623-8.
112. Huidekoper, H.H., et al., *Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment*. Eur J Pediatr, 2016. **175**(1): p. 143-6.
113. Bazzoli, F., et al., *Relationship between serum and biliary bile acids as an indicator of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acid-induced hepatotoxicity in the rhesus monkey*. Dig Dis Sci, 1982. **27**(5): p. 417-24.
114. Sarva, R.P., et al., *Comparison of the effects between ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids on liver function and structure and bile acid composition in the Rhesus Monkey*. Gastroenterology, 1980. **79**(4): p. 629-36.
115. FILFOIE (Filère de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant), et al. *Recommandations visant à optimiser la prise en charge médicale globale des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte*. 2016 11 mai 2018]; Available from: <https://www.filfoie.com/wp-content/uploads/2017/11/referentiel-Filfoie-2017.pdf>.