

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Déficits de synthèse des acides biliaires primaires

(Déficit en 3 β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase et en Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase)

TEXTE DU PNDS

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

Octobre 2019



Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	6
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT.....	7
TEXTE DU PNDS.....	9
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 CADRAGE.....	9
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	9
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....	11
2.1 OBJECTIFS	11
2.2 MÉTHODES DE TRAVAIL	11
3 LES ACIDES BILIAIRES	11
3.1 RÔLE PHYSIOLOGIQUE	11
3.2 BIOSYNTHÈSE	12
3.3 DÉFICITS DE SYNTHÈSE	12
3.3.1 VUE D'ENSEMBLE	12
4 DEFICITS EN 3β-HSD ET Δ4-3-OXO-R : DIAGNOSTIC POSITIF	14
4.1 DÉFICIT EN 3β-HSD	14
4.1.1 SIGNES CLINIQUES ET PARACLIQUES	14
4.1.1.1 Expression clinique	14
4.1.1.2 Examens de biologie courante	14
4.1.1.3 Échographie abdominale.....	15
4.1.1.4 Histologie hépatique	15
4.1.2 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC.....	15
4.1.2.1 Métabolique	15
4.1.2.2 Génétique	15
4.1.3 FORMES CLINIQUES : DIVERSITÉ DES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE	15
4.2 DÉFICIT EN Δ4-3 OXOSTÉROÏDE 5β-RÉDUCTASE.....	16
4.2.1 DIAGNOSTIC POSITIF	16
4.2.1.1 Tableau évocateur	16
4.2.1.2 Confirmation du diagnostic	16
4.3 DIAGNOSTIC POSITIF DES DÉFICITS EN 3β-HSD ET Δ4-3-OXO-R : SYNTHÈSE	17
5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17

5.1	CHOLESTASE/ICTÈRE CHOLESTATIQUE DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON	18
5.1.1	DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE	18
5.1.1.1	Confirmer la cholestase	18
5.1.1.1.1	Cholestase, bilirubine, ictère : rappel des définitions	18
5.1.1.1.2	Rechercher l'hyperbilirubinémie à bilirubine conjuguée	18
5.1.1.1.3	Éliminer les ictères à bilirubine libre	20
5.1.1.2	Examen clinique	20
5.1.1.3	Bilan biologique d'orientation	22
5.1.1.4	Échographie abdominale	22
5.1.1.5	Examens spécialisés	22
5.1.1.6	Stratégie d'exploration selon l'âge	23
5.1.1.6.1	Chez le nouveau-né	23
5.1.1.6.2	Chez l'enfant	24
5.1.2	CAUSES BILIAIRES INTRA ET EXTRAHÉPATIQUES	24
5.1.2.1	Atrésie des voies biliaires	24
5.1.2.2	Cholangite sclérosante à début néonatal	25
5.1.3	CAUSES BILIAIRES INTRAHÉPATIQUES	25
5.1.3.1	Syndrome d'Alagille	25
5.1.3.2	Déficit en alpha-1 antitrypsine	25
5.1.3.3	Mucoviscidose	26
5.1.4	CHOLESTASES HÉPATOCTYAIRES GÉNÉTIQUES	26
5.1.4.1	Autres déficits de synthèse des acides biliaires	27
5.1.4.2	Autres cholestases génétiques hépatocytaires	27
5.1.4.3	Cholestase néonatale transitoire	27
5.1.5	AUTRES CAUSES INTRAHÉPATIQUES	28
5.1.5.1	Cholestases liées à une infection	28
5.1.5.2	Maladies peroxysomales	28
5.1.6	CAUSES EXTRAHÉPATIQUES	29
5.1.6.1	Lithiase de la voie biliaire principale	29
5.1.6.2	Dilatation congénitale de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque)	29
5.2	INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE	29
5.2.1	RAPPEL : L'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE	29
5.2.2	ÉTIOLOGIES	30
5.3	CHOLESTASE CHRONIQUE/CIRRHOSE CRYPTOGÉNIQUE AVEC MALABSORPTION	31
5.3.1	INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE EXOCRINE / MUCOVISCIDOSE	31

6	TRAITEMENT	32
6.1	MODALITÉS	32
6.1.1	OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES.....	32
6.1.2	EFFETS MÉTABOLIQUES	32
6.1.2.1	Acide cholique	32
6.1.2.2	Acide ursodésoxycholique.....	33
6.1.2.3	Acide chénodésoxycholique	33
6.1.3	POSOLOGIE DE L'ACIDE CHOLIQUE	33
6.2	EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU TRAITEMENT PAR ACIDE CHOLIQUE EN MONOTHÉRAPIE	34
6.2.1	EFFICACITÉ	34
6.2.1.1	État clinique.....	34
6.2.1.2	Examens biologiques	34
6.2.1.3	Échographie.....	35
6.2.1.4	Histologie hépatique	35
6.2.1.5	Bilan métabolique	35
6.2.1.6	Efficacité à long terme.....	35
6.2.2	TOLÉRANCE	35
6.2.3	LE CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE	35
6.2.4	OBSERVANCE	35
6.2.5	MODALITÉS DE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT	36
7	ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE	37
7.1	AU STADE DU DIAGNOSTIC INITIAL CHEZ L'ENFANT	37
7.1.1	PROFESSIONNELS IMPLIQUÉS	37
7.1.1.1	Rôle des praticiens de premier recours.....	37
7.2	ORGANISER LA TRANSITION À L'ADOLESCENCE.....	38
7.2.1	PRÉPARATION AU TRANSFERT : 14-18 ANS	38
7.2.1.1	Rôle de l'éducation thérapeutique dans l'autonomisation de la prise en charge	39
7.2.2	PÉRIODE DE TRANSFERT : 16-20 ANS.....	39
7.2.3	ACCUEIL DANS LES SERVICES D'ADULTES.....	39
8	ANNEXES	40
8.1	ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS	40
8.2	ANNEXE 2. COORDONNÉES DES CENTRES DE RÉFÉRENCE, DES CENTRES DE COMPÉTENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS.....	42
8.3	ANNEXE 3. DIFFUSION ET FINANCEMENT DU PNDS.....	44

8.4	ANNEXE 4. ÉTIOLOGIES PRINCIPALES DES ICTÈRES À BILIRUBINE LIBRE (NON CONJUGUÉE) DE L'ENFANT	45
8.5	ANNEXE 5. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE CHOLESTASE : ARBRES DÉCISIONNELS.....	46

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

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 3 β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase (3 β HSD ; enzyme microsomale) et le déficit en Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase (Δ 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 3 β HSD et en Δ 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 3 β HSD ou du déficit en Δ 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 μ 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 :

- 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

TEXTE DU PNDS

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 chez l'homme, 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 chronique évoluant vers la cirrhose et/ou une insuffisance hépatocellulaire conduisant le plus souvent au décès à l'âge pédiatrique en l'absence de traitement. Ces maladies ont été essentiellement décrites chez le nourrisson et l'enfant, mais certaines formes modérées peuvent être diagnostiquées chez l'adulte.

D'autres DSAB impliquant d'autres enzymes de la voie de synthèse des AB s'expriment principalement sous forme d'atteinte neurologique progressive et sont volontiers diagnostiqués plus tardivement (adolescence, âge adulte).

1.1 CADRAGE

Les DSAB faisant l'objet de ce PNDS sont principalement le déficit en la 3β -hydroxy-C27-stéroïde oxydoréductase (3β -HSD) et le déficit en Δ 4-3 oxostéroïde 5β -réductase (Δ 4-3-oxo-R). Le présent Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est volontairement centré sur la question de ces deux déficits pour les raisons suivantes :

- Il s'agit des deux formes les plus fréquentes de DSAB responsable de maladie chronique du foie ;
- 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 ;
- Un traitement oral simple, efficace et bien toléré, est accessible en France : les patients traités peuvent espérer mener une vie normale ;
- 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.

Les déficits en 3β -HSD et Δ 4-3-oxo-R ont été décrits partout dans le monde. Selon une enquête internationale récente, la prévalence minimale de ces deux affections est de 1,13 pour 10 millions, le premier étant beaucoup plus prévalent que le second. 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. La prévalence réelle est probablement supérieure, ces maladies étant sous-diagnostiquées.

2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

2.1 OBJECTIFS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de cette maladie rare. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

2.2 METHODES DE TRAVAIL

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence, de la filière Filfoie et de la HAS.

3 LES ACIDES BILIAIRES

3.1 ROLE PHYSIOLOGIQUE

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

Fait important, la présence des AB normaux est nécessaire à la sécrétion normale de la bile par l'hépatocyte que les AB stimulent par pression osmotique.

Le pool physiologique des AB est constitué par les AB primaires, les AB secondaires et les AB tertiaires. Les AB primaires, directement issus du catabolisme du cholestérol dans le foie, sont l'acide cholique (AC ; qui compte pour une proportion de 2/3 chez l'adulte) et l'acide chénodésoxycholique (ACDC ; 1/3). Ils sont conjugués dans le foie puis excrétés vers l'intestin grêle où ils sont déconjugués

par l'action des bactéries : ils sont alors réabsorbés, ou transformés en AB secondaires (acide désoxycholique et acide lithocholique, respectivement). 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.

3.2 BIOSYNTHESE

La synthèse des AB primaires à partir du cholestérol 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, peroxyosomes) et emprunte au moins deux voies métaboliques.

Elle se déroule schématiquement en quatre étapes principales :

- 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 (gène *HSD3B7*) et en Δ 4-3-oxo-R (gène *HSD3B7*) interviennent dans cette séquence ;
- Modifications (oxydation et raccourcissement) de la chaîne latérale ;
- Conjugaison avec un acide aminé (glycine, taurine).

La voie classique est prépondérante chez l'adulte. 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. Cette voie produit essentiellement de l'AC. La voie alternative semble jouer un rôle marginal chez l'adulte et un rôle prépondérant pendant les premiers mois de la vie. Elle produit essentiellement de l'ACDC.

La biosynthèse des AB est finement régulée. Dans la voie classique, les AB inhibent l'activité de la cholestérol 7 α -hydroxylase, étape limitante de la voie de synthèse, par un rétrocontrôle négatif. La régulation de la voie acide est moins bien connue.

Le passage des AB conjugués dans le canalicule biliaire est le principal facteur stimulant la formation de la bile. Ainsi, en cas d'excès d'AB primaires, la synthèse des AB est inhibée par le mécanisme de rétrocontrôle. Inversement, le déficit en AB primaires est responsable d'un bloc enzymatique, supprime ce rétrocontrôle négatif et conduit à la production dérégulée de précurseurs hépatotoxiques et à une altération du flux biliaire.

3.3 DEFICITS DE SYNTHÈSE

3.3.1 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. 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
3β-hydroxy-Δ^5-C₂₇-stéroïde oxydoréductase (3β-HSD)	<i>HSD3B7</i> 607765	Ictère cholestatique néonatal ou plus tardif, malabsorption des lipides, carence en vitamines liposolubles, cirrhose
Δ^4-3 oxostéroïde 5β-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
Protéine D bifonctionnelle	<i>EHHADH</i> 607037	Hypotonie, hépatomégalie, retard de développement, accumulation d'acide pristanique et d'acides biliaires 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.

Comme le montre le **Tableau 1**, chaque type de déficit enzymatique est associé à un phénotype particulier. L'absence d'AB primaires dans la bile augmente sa lithogénicité et peut favoriser l'apparition d'une lithiase biliaire.

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

4.1 DEFICIT EN 3 β -HSD

Le déficit en 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase (3 β -HSD) est lié à des mutations du gène *HSD3B7* et est associé à l'accumulation de 7 α -hydroxycholestérol dans l'hépatocyte. Plus de 70 cas ont été rapportés dans la littérature.

4.1.1 SIGNES CLINIQUES ET PARACLIQUES

4.1.1.1 Expression clinique

Le déficit en 3 β -HSD doit être évoqué devant plusieurs tableaux cliniques évocateurs :

- Un ictère cholestatique du nouveau-né ou une cholestase d'installation plus progressive du nourrisson ou du petit enfant ;
- Une pathologie (cholestatique) chronique du foie mal étiquetée, évoluant vers la cirrhose ;
- 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 ;
- La palpation abdominale retrouve une hépatomégalie, voire une hépatosplénomégalie ;
- Ces signes surviennent dans un contexte de consanguinité connue ou méconnue, voire d'antécédents d'hépatopathie chronique non identifiée dans la fratrie.

4.1.1.2 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, la biologie montre :

- 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).

4.1.1.3 Échographie abdominale

L'échographie abdominale est généralement peu contributive au diagnostic positif : elle est surtout utile pour éliminer une pathologie des voies biliaires (VB).

4.1.1.4 Histologie hépatique

Non indispensable au diagnostic, l'histologie hépatique montre des aspects variables selon le mode de présentation de la maladie et son stade évolutif, 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 plus ou moins sévère.

4.1.2 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

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

4.1.2.1 Métabolique

L'analyse des AB urinaires (et sériques) en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse, ou une technique comparable, est réalisée par des laboratoires très spécialisés. Elle montre un profil d'excrétion urinaire spécifique de chaque type de DSAB.

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 traces d'AB primaires ;
- Présence en quantité de métabolites intermédiaires atypiques.

En pratique, l'analyse des AB urinaires permet également de suivre la réponse au traitement et d'adapter ses doses : une posologie correctement adaptée est associée à la disparition de ces métabolites atypiques ou à leur persistance à l'état de traces.

4.1.2.2 Génétique

Le gène codant l'enzyme (*HSD3B7*) a été cloné ce qui a permis d'identifier des mutations délétères. Une quinzaine de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été identifiées à ce jour. On n'a pas mis en évidence de corrélation entre le type de mutation et l'expression phénotypique de la maladie.

4.1.3 FORMES CLINIQUES : DIVERSITE DES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

À côté de la forme typique du nourrisson ou du petit enfant, la plus fréquente, le déficit en 3β -HSD peut se démasquer à un âge plus tardif et revêtir des formes d'expression clinique très diverses, qui repoussent la cholestase à l'arrière-plan.

Les circonstances de découverte suivantes ont été décrites chez l'enfant :

- Hépatopathie néonatale ou de la petite enfance spontanément résolutive ou évoluant par poussées-rémissions, 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 ;
- Forme paucisymptomatique : hépatomégalie et retard pondéral du nourrisson, sans antécédents d'ictère, avec un bilan hépatique quasi normal ;
- Forme asymptomatique, découverte par un dépistage familial systématique 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.

Dans d'autres cas (isolés), la découverte est plus tardive, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, voire le trentenaire.

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.

4.2 DEFICIT EN Δ 4-3 OXOSTEROÏDE 5 β -REDUCTASE

4.2.1 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, 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'insuffisance hépatocellulaire (IHC) plus sévère et plus rapide.

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

4.2.1.1 Tableau évocateur

Le diagnostic est à évoquer devant un tableau associant :

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

4.2.1.2 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 (5 α -H). Il est à noter que le profil métabolique n'est pas pathognomonique d'un déficit primaire en Δ 4-3-oxo-R, cette enzyme étant sensible à toute atteinte hépatique avancée, quelle qu'en soit l'origine (ex. hémochromatose néonatale.).

Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique en biologie moléculaire du gène codant l'enzyme (*AKR1D1*).

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

En résumé, les déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R sont à évoquer devant des tableaux variés :

- 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 inexpiquée 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*.

En pratique, l'exclusion des autres causes possibles de tableaux cliniques comparables doit être effectuée simultanément en milieu spécialisé.

5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel des déficits en 3 β -HSD et Δ 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. On s'attachera ici à expliciter essentiellement les arguments qui permettent d'orienter la démarche de diagnostic différentiel devant un tableau de cholestase du nouveau-né ou du nourrisson.

Fait capital, dans le cas des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R, la cholestase (ictérique ou pas) est associée à une activité de la GGT normale dans le sang et à des concentrations sériques d'AB normales. Les VB ne sont pas dilatées à l'échographie. 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, donnée très contributive au diagnostic différentiel des déficits en 3 β -HSD et Δ 4-3-oxo-R.

La plupart de ces affections sont caractérisées par la gravité de leur potentiel évolutif.

5.1 CHOLESTASE/ICTERE CHOLESTATIQUE DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

5.1.1 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

5.1.1.1 Confirmer la cholestase

5.1.1.1.1 Cholestase, bilirubine, ictère : rappel des définitions

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. Elle s'accompagne toujours d'une augmentation de la concentration sanguine d'AB totaux ($> 10 \mu\text{mol/L}$) mesurée à jeun, sauf dans le cas des DSAB.

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.

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.

La cholestase peut être ictérique ou anictérique. 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. 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.

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.

5.1.1.1.2 Rechercher l'hyperbilirubinémie à bilirubine conjuguée

Au plan biologique, une cholestase est évoquée dès que la valeur de la bilirubine conjuguée est supérieure à $17 \mu\text{mol/L}$ (ou 10mg/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 $50 \mu\text{mol/L}$.

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.

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 sinusoidaux de la bilirubine conjuguée.

Les causes principales des cholestases du nouveau-né et de l'enfant, ainsi que le siège de la lésion, sont citées 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en alpha-1 antitrypsine • Infections <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<ul style="list-style-type: none"> • Nutrition parentérale exclusive prolongée

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

- Syndrome de « bile épaisse » (post-hémolyse)
- MVO et GVH hépatiques post-greffe de moelle osseuse
- Cholestase médicamenteuse
- Cholangiociliopathies

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

5.1.1.1.3 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 7)**. 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.

5.1.1.2 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**).

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, Cytomégalovirus 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'atrésie des voies biliaires (AVB). Néanmoins, elle n'est pas spécifique de cette seule étiologie et peut être observée au cours d'autres affections (ex. mucoviscidose, syndrome d'Alagille, etc.) ;
- 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 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'examens spécifiques de chaque cause évoquée.

5.1.1.3 Bilan biologique d'orientation

Le bilan biologique initial recommandé associe :

- 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 (AAT) ;
- Sérologie syphilis, TORCH ;
- Prélèvements et mises en culture de milieux divers (hémocultures, urines, etc.) en cas syndrome infectieux/altération de l'état général.

5.1.1.4 Échographie abdominale

Examen sensible et non invasif, l'échographie abdominale doit être réalisée à jeun et vise à apprécier l'état des VB, des vaisseaux et du parenchyme hépatique. Elle recherche prioritairement l'existence d'une anomalie des VB, dont la présence oriente vers une cholestase par obstruction associée à une dilatation des VB d'amont (lithiase, kyste du cholédoque) ou à d'éventuels signes évocateurs - mais non spécifiques - du diagnostic d'AVB (cf. ci-dessous).

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

5.1.1.5 Examens spécialisés

La démarche de diagnostic différentiel est éventuellement complétée par d'autres examens, choisis et réalisés au cas par cas en milieu hospitalier spécialisé.

L'étude histologique du tissu hépatique après ponction-biopsie hépatique (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. Elle permet aussi d'effectuer des études immunohistologiques.

Le bilan pourra être complété par l'opacification des VB, notamment en cas de suspicion d'AVB.

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 nécessite la confrontation des résultats génétiques aux données phénotypiques (clinique, biologique, radiologique et histologique).

5.1.1.6 Stratégie d'exploration selon l'âge

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 VB qui peut mettre en évidence une cholangite sclérosante.

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

5.1.1.6.1 Chez le nouveau-né

Chez nouveau-né, il est proposé d'explorer en priorité deux types d'étiologies :

- 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 alpha-1 antitrypsine.

À cette période la démarche est dominée par la crainte de méconnaître une AVB et s'attache à éviter certaines erreurs dont les conséquences pourraient être très délétères (**Tableau 4**). Elle est schématisée sous forme d'arbre décisionnel (**Figure 1**) dans l'**Annexe 5**.

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

Chez le nouveau-né, à la maternité <ul style="list-style-type: none">• Négliger la décoloration des selles (sa précocité est très en faveur du diagnostic d'AVB)
Au cours du premier mois <ul style="list-style-type: none">• 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 : atrésie des voies biliaires

5.1.1.6.2 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 2**) en **Annexe 5**.

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.

5.1.2 CAUSES BILIAIRES INTRA ET EXTRAHEPATIQUES

5.1.2.1 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 (hépato-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 soient en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans. 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 et une transplantation hépatique est souvent nécessaire dans la seconde enfance ou à l'adolescence.

Le diagnostic est évoqué devant un ensemble de signes d'orientation :

- Cliniques : décoloration complète des selles, hépatomégalie ferme (en notant 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) ;

- Biologiques : ictère à bilirubine conjuguée avec des concentrations sériques augmentées d'AB et de GGT ;
- Échographiques : anomalies morphologiques de la vésicule biliaire (absence, petite taille, absence de contraction lors de la prise orale), convergence biliaire hyperéchogène / « *triangular cord sign* », kyste du hile hépatique. L'échographie est aussi contributive au diagnostic d'AVB si elle montre des éléments du syndrome de polysplénie. 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.

5.1.2.2 Cholangite sclérosante à début néonatal

Étiologie rare des cholestases néonatales, de cause le plus souvent inconnue, les cholangites sclérosantes peuvent mimer cliniquement une AVB. 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.

Dans de très rares cas, l'affection est liée à des mutations du gène *CLDN1* (syndrome NISCH : *Neonatal Icthyosis Sclerosing and Cholangitis syndrome*) ou du gène *DCDC2*.

5.1.3 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.

5.1.3.1 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). 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) ;
- une cholestase chronique due à une paucité des VB interlobulaires.

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.

5.1.3.2 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. 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 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, l'étude du phénotype (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 de toute cholestase néonatale.

5.1.3.3 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) ; elle est donc 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*.

5.1.4 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.

Compte tenu de la rareté de ces affections et du caractère hautement spécialisé de la démarche diagnostique, elles ne sont que succinctement évoquées ici. Le lecteur intéressé pourra consulter des données supplémentaires dans l'Argumentaire qui accompagne le présent PNDS.

5.1.4.1 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 (ex. déficit en oxystérol 7α -hydroxylase). 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, en alpha-méthylacyl-CoA racémase et en protéine D bifonctionnelle.

Le mode d'expression phénotypique principal de ces déficits est décrit au **Tableau 1**.

5.1.4.2 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. Certaines étaient auparavant confondues avec les DSAB.

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. 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.

On rapproche de ce groupe de maladies plusieurs autres affections rares : cholestases récurrentes bénignes (*Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis*) de type 1 et 2 (BRIC-1 ; BRIC-2), déficit en myosine 5b, syndrome ARC, syndrome Ostéo-Oto-Hépat-Entérique.

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.

5.1.4.3 Cholestase néonatale transitoire

La cholestase néonatale transitoire reste 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.

L'affection est d'origine mal précisée, probablement multifactorielle. 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.

5.1.5 AUTRES CAUSES INTRAHEPATIQUES

5.1.5.1 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). 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.

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.

5.1.5.2 Maladies peroxysomales

Lors de la biosynthèse des AB primaires, les étapes de modification de la chaîne latérale et de conjugaison sont effectuées par des enzymes situées dans les peroxysomes hépatocytaires. 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.

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). Le syndrome de Zellweger est probablement celui au cours duquel l'atteinte hépatique est la plus marquée.

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 évoquées ci-après au titre du diagnostic étiologique des insuffisances hépatocellulaires.

5.1.6 CAUSES EXTRAHEPATIQUES

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

5.1.6.1 Lithiase de la voie biliaire principale

L'ictère cholestatique par lithiase de la VB principale survient typiquement après un intervalle libre de quelques semaines après la naissance. Une décoloration 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.

5.1.6.2 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 une minorité de cas. Le diagnostic repose sur l'échographie et la cholangio-IRM ou la cholangiographie percutanée. Le traitement est chirurgical.

Une cholestase néonatale accompagnée d'une formation kystique de la VB doit faire évoquer une forme kystique d'AVB et faire référer l'enfant à un Centre de Référence des Maladies Rares pour une prise en charge spécifique.

5.2 INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE

Les affections responsables d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) peuvent être discutées essentiellement dans le cadre du diagnostic différentiel des atteintes liées à un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R. Elles ne sont évoquées ici que succinctement. Une présentation plus détaillée est proposée dans l'Argumentaire qui accompagne le présent PNDS.

5.2.1 RAPPEL : L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE

Définie par une altération des capacités de synthèse du foie, l'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. 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 le TP et/ou le taux de facteur V chutent en dessous de 50 %, grave

en cas d'encéphalopathie hépatique (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.

5.2.2 ÉTIOLOGIES

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.

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 (20 % à 50 %) reste de diagnostic indéterminé.

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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Auto-immunes : hépatite à cellules géantes avec anémie hémolytique, hépatites auto-immunes de types 1 et 2 • Allo-immunes : hémochromatose néonatale • Lymphohistiocytose familiale, syndrome d'activation macrophagique
MALIGNES
<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie aiguë, lymphome infiltrant, tumeur solide
TOXIQUES
<ul style="list-style-type: none"> ○ Paracétamol, sulfamides, valproate de sodium, halothane, chimiothérapie

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

○ Amanite phalloïde.
VASCULAIRES
• Maladie veino-occlusive, syndrome de Budd-Chiari, ischémie hépatique, choc cardio-circulatoire
DÉCOMPENSATION D'UNE CIRRHOSE CONNUE OU MÉCONNUE

5.3 CHOLESTASE CHRONIQUE/CIRRHOSE CRYPTOGENIQUE AVEC MALABSORPTION

Dans certains cas, un déficit en 3β -HSD se présente 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 2** Erreur ! Source du renvoi introuvable.) en **Annexe 5**.

Les critères cliniques et biologiques qui permettent d'identifier la malabsorption, ainsi que les causes principales de diarrhée chronique de l'enfant, sont rappelés dans l'Argumentaire qui accompagne le présent PNDS.

La malabsorption (et la maldigestion) peuvent être secondaires à des mécanismes multiples, dont 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.

Dans ce cadre, le diagnostic différentiel du déficit en 3β -HSD est centré sur la mucoviscidose, car elle aussi peut se manifester par une cholestase et/ou une cirrhose.

5.3.1 INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE / MUCOVISCIDOSE

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).

L'atteinte pancréatique est observée dans plus de 60 % des cas et impacte précocement la croissance staturo-pondérale en raison des désordres nutritionnels associés. 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.

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*.

6 TRAITEMENT

Le traitement des déficits en 3β -HSD et $\Delta 4$ -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. 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 pas 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.

6.1 MODALITES

6.1.1 OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

Le traitement substitutif par un AB primaire vise à atteindre un triple objectif :

- 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 7α -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 3β -HSD et les déficits en $\Delta 4$ -3-oxo-R, et elle permet d'éviter la transplantation hépatique dans la grande majorité des cas.

6.1.2 EFFETS METABOLIQUES

6.1.2.1 Acide cholique

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

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 3β -HSD et $\Delta 4$ -3-oxo-R, l'AC constitue aujourd'hui le traitement de référence de ces maladies et son utilisation bénéficie d'un recul important chez un nombre élevé de patients traités.

6.1.2.2 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.

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.

6.1.2.3 Acide chénodésoxycholique

L'acide chénodésoxycholique (ACDC), seul ou associé à l'AC, est reconnu comme efficace dans ces indications. 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 ;
- L'acide lithocholique pourrait être cancérigène 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).

6.1.3 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.

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.

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.

6.2 EFFICACITE ET TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR ACIDE CHOLIQUE EN MONOTHERAPIE

6.2.1 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.

6.2.1.1 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. 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 ;
- La correction pondérale pourrait être plus significative que la correction de la croissance staturale.

6.2.1.2 Examens biologiques

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

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).

6.2.1.3 Échographie

L'hépatomégalie et la splénomégalie régressent progressivement voire se normalisent sous traitement.

6.2.1.4 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. Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose, bien que non validées dans ces maladies, constituent un moyen de suivi complémentaire utile.

6.2.1.5 Bilan métabolique

L'analyse des AB urinaires en spectrométrie de masse montre la diminution de l'excrétion d'AB atypiques, 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.

6.2.1.6 Efficacité à long terme

Des séries publiées de suivi des patients sous traitement prolongé ont confirmé la stabilité de l'effet thérapeutique à long terme, avec un recul moyen pouvant atteindre 12,5 ans (extrêmes 5,6 - 15 ans).

6.2.2 TOLERANCE

Sous réserve d'un suivi approprié et de l'adaptation des doses, la tolérance du traitement est (très) bonne comme en atteste l'absence d'effet indésirable (EI) sévère dans une série comportant plus 180 patients-années de suivi. 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).

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.

6.2.3 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. 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.

6.2.4 OBSERVANCE

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 3 β -HSD et 2 avec un déficit en Δ 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.

6.2.5 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 6**. Les patients atteints d'un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R doivent bénéficier d'une surveillance renforcée, car l'équilibre posologique du traitement peut être plus délicat qu'avec le déficit en 3β -HSD.

Tableau 6. 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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.

7 ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE

7.1 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 3β -HSD et d'un déficit en $\Delta 4$ -3-oxo-R a déjà été soulignée. Cette règle est particulièrement importante en période néonatale : tout nouveau-né présentant une cholestase avec décoloration des selles doit être adressé urgentement 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.

7.1.1 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 associée au minimum les professionnels de santé suivants :

- 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 et/ou sériques par la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse, examens dont l'interprétation délicate nécessite une expérience solide.

7.1.1.1 Rôle des praticiens de premier recours

En pratique, le rôle irremplaçable des praticiens 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) 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 ultérieur d'un médecin généraliste est évoquée ci-dessous.

7.2 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 un ensemble de recommandations pratiques visant à optimiser la transition d'un service pédiatrique à un service d'adultes. 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 cette ressource très complète, disponible en ligne², dont le présent document ne cite ci-dessous que les points principaux.

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

7.2.1 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 un 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>

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

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. ».

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 hoc. 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'exams, 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 ».

7.2.2 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).

7.2.3 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.

8 ANNEXES

8.1 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 MYARA, 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.

8.2 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 Hépato-Gastro-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 77 22 63.

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/>

8.3 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.

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

Tableau 7. 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.

8.5 ANNEXE 5. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE CHOLESTASE : ARBRES DECISIONNELS

Figure 1. Cholestase néonatale : conduite pratique et étapes du diagnostic

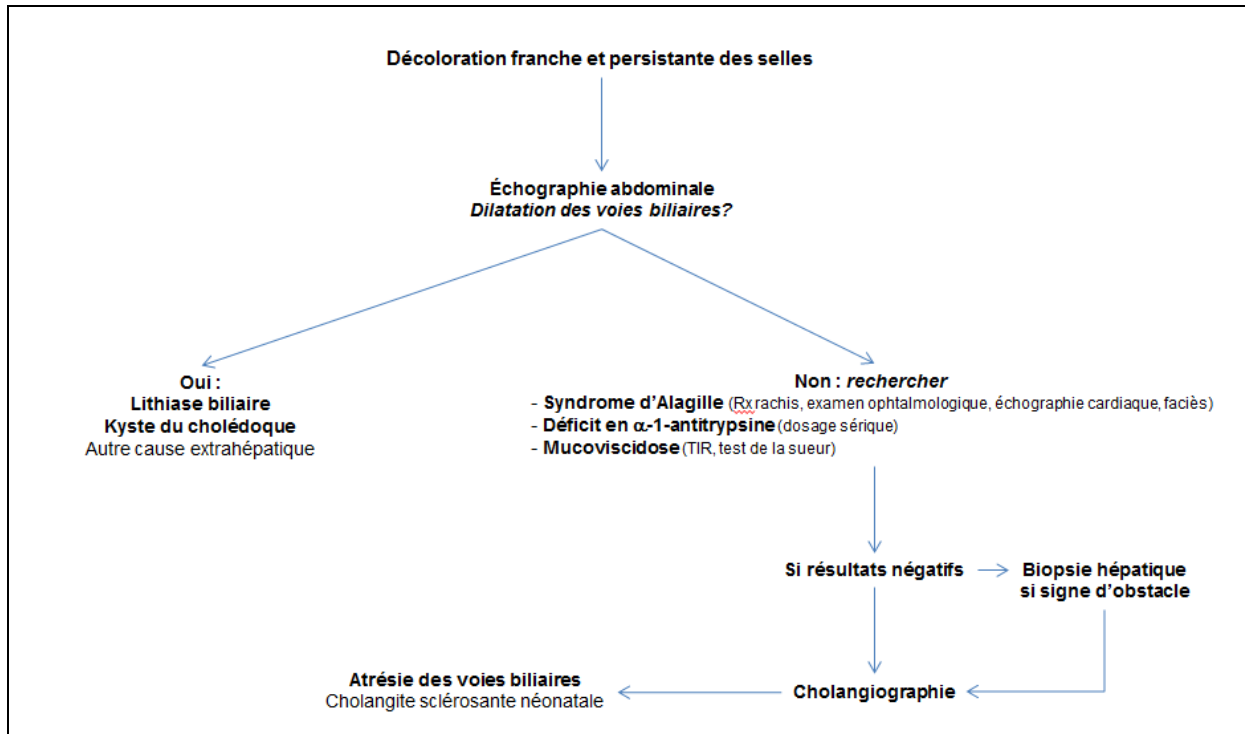
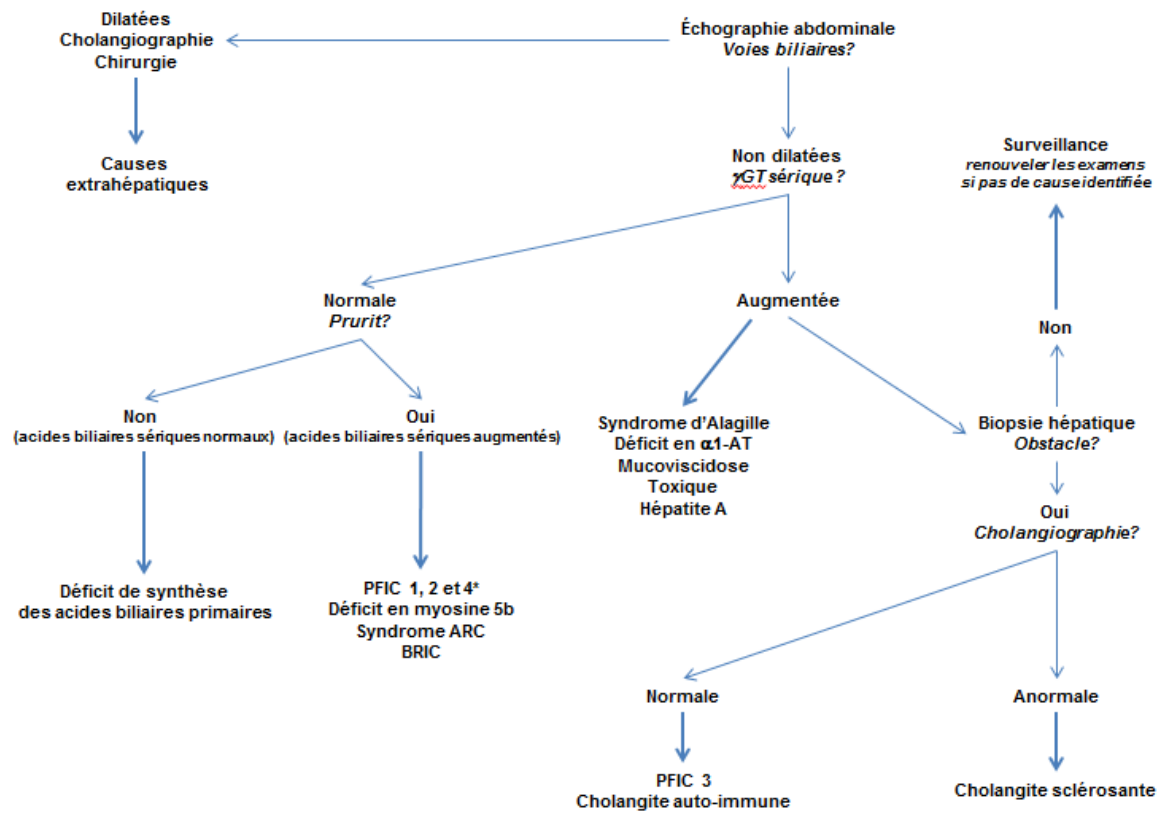


Figure 2. Cholestase : conduite pratique et diagnostic après la période néonatale



*La GGT sérique peut être modérément élevée ; α1-AT : alpha-1 antitrypsine ; BRIC : *Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis* ; gGT : gamma glutamyl-transférase ; PFIC : *Progressive familial intrahepatic cholestasis* ; syndrome O2HE : Ostéo-Oto-HépatO-Entérique.