

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Atrésie des voies biliaires

Texte du PNDS

Centre de Référence Atrésie des Voies Biliaires et Cholestases Génétiques



Novembre 2024

TABLE DES MATIERES

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES TABLEAUX	11
TABLE DES FIGURES.....	12
PNDS.....	13
1 INTRODUCTION	13
1.1 OBJECTIF	13
1.2 METHODE.....	13
1.2.1 Gestion des liens d'intérêts déclarés	14
1.2.2 Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire...	14
1.3 DEFINITION	14
1.4 ÉPIDEMIOLOGIE	15
1.5 FORMES CLINIQUES ET CLASSIFICATION	16
1.5.1 Forme syndromique et non syndromique	16
1.5.2 Classification chirurgicale	16
1.6 ÉTIOLOGIE.....	18
2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	19
2.1 OBJECTIFS	19
2.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES.....	20
2.3 DIAGNOSTIC POSITIF	20
2.3.1 Examen clinique	20
2.3.2 Bilan biologique	22
2.3.2.1 Liste des dosages	22
2.3.2.2 Profil évocateur	22
2.3.3 Échographie abdominale.....	23
2.3.4 Cholangiographie	24
2.3.5 Anatomopathologie	24
2.3.6 Dépistage néonatal	25
2.3.7 Suspicion anténatale d'AVB	25
3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	26

3.1	REGLES A APPLIQUER, PIEGES A EVITER	28
3.1.1	Rappel : cholestase et ictère du nouveau-né/nourrisson.....	29
3.2	DEMARCHE.....	30
3.2.1	Examen clinique	31
3.2.2	Bilan biologique	33
3.2.3	Échographie abdominale.....	34
3.2.4	Cholangiographie	34
3.2.5	Histologie.....	34
3.3	PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS A DISCUTER	35
3.3.1	Déficit en alpha-1 antitrypsine	35
3.3.2	Syndrome d'Alagille.....	36
3.3.3	Mucoviscidose	37
3.3.4	Cholangite sclérosante à début néonatal	37
3.3.5	Situations incertaines, cholestase néonatale transitoire	38
4	PRONOSTIC	39
4.1	FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MALADIE	39
4.2	FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA PRISE EN CHARGE.....	40
5	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	41
5.1	OBJECTIFS	41
5.2	TRAITEMENT CHIRURGICAL INITIAL : L'INTERVENTION DE KASAI	42
5.2.1	Déroulement.....	43
5.3	TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA CHOLESTASE	44
5.3.1	Vitamines liposolubles	44
5.3.2	Acide ursodésoxycholique.....	45
5.3.3	Prurit.....	46
5.4	AUTRES TRAITEMENTS	46
5.5	TRAITEMENT DIETETIQUE	48
5.5.1	Nutrition au cours des cholestases chroniques	48
5.5.2	Nutrition au cours de l'hypertension portale	50
5.5.2.1	Entéropathie exsudative.....	50
5.5.2.2	Encéphalopathie hépatique	51
5.6	VACCINATIONS.....	51
5.7	TRANSPLANTATION HEPATIQUE	52
5.8	EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT.....	54

6	SUIVI ET COMPLICATIONS EVOLUTIVES	54
6.1	OBJECTIFS ET MODALITES DE SUIVI HABITUEL	54
6.2	COMPLICATIONS EVOLUTIVES.....	56
6.2.1	Cholangite aiguë bactérienne.....	56
6.2.2	Cavités biliaires intrahépatiques.....	58
6.2.3	Hypertension portale	58
6.2.4	Hémorragie digestive	59
6.2.5	Ascite.....	60
6.2.6	Syndrome hépatopulmonaire et hypertension porto-pulmonaire	61
6.2.7	Nécrose ischémique aiguë du foie	62
6.2.8	Néoplasies.....	62
7	ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE	63
7.1	AU STADE DU DIAGNOSTIC INITIAL CHEZ L'ENFANT	63
7.1.1	Professionnels impliqués.....	63
7.1.1.1	Rôle des praticiens de premier recours	63
7.1.2	Annonce du diagnostic	64
7.1.3	Carte d'urgence	65
7.1.4	Recours aux associations de patients	65
7.2	ORGANISER LA TRANSITION A L'ADOLESCENCE	65
7.2.1	Préparation au transfert : 14-18 ans.....	66
7.2.1.1	Rôle de l'éducation thérapeutique dans l'autonomisation de la prise en charge	67
7.2.2	Période de transfert : 16-20 ans	67
7.3	ACCUEIL DANS LES SERVICES D'ADULTES	68
ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS.....		69
ANNEXE 2. COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DES CENTRES DE COMPETENCES ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS		71
ANNEXE 3. EXTRAIT DU DEPLIANT « L'ALERTE JAUNE »		75
ANNEXE 4. ICTERES A BILIRUBINE LIBRE DE L'ENFANT.....		76
ANNEXE 5. DESCRIPTION TECHNIQUE DE L'INTERVENTION DE KASAI		77
ANNEXE 6. NUTRITION ET CHOLESTASE CHRONIQUE : ALGORITHME.....		81
ANNEXE 7. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE : REGIME HYPERENERGETIQUE.....		82

ANNEXE 8. CONDUITE A TENIR EN CAS D’HEMORRAGIE DIGESTIVE PAR RUPTURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES.....	92
ANNEXE 9. CARTE D’URGENCE « ATRESIE DES VOIES BILIAIRES ».....	94
ANNEXE 10. DIFFUSION ET FINANCEMENT DU PNDS.....	95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie rare, caractérisée par une obstruction des voies biliaires d'origine inconnue, probablement multifactorielle, survenant en période néonatale. Elle est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale et doit être recherchée systématiquement en cas d'ictère néonatal avec selles décolorées. L'AVB est isolée dans la majorité des cas ou associée à d'autres malformations dans 10 à 20% des cas, tels que le syndrome de polysplénie, des anomalies de latéralisation (hétérotaxie), des malformations (veineuses, digestives, urinaires, cardiaques).

Rarement, le diagnostic peut être suspecté en période anténatale sur une absence de visualisation de la vésicule biliaire, la présence d'un kyste au niveau du hile hépatique ou la mise en évidence d'éléments dysmorphiques, notamment l'hétérotaxie ou le syndrome de polysplénie.

Après la naissance, le diagnostic doit être évoqué systématiquement devant tout ictère persistant au-delà de 15 jours de vie, surtout en cas de décoloration des selles. Dans ce cas, un dosage de la bilirubine totale et conjuguée doit être réalisé, afin de diagnostiquer la cholestase néonatale, et un contact avec un centre de référence ou de compétences doit être établi sans délai afin de guider les explorations complémentaires, et une injection de vitamine K doit être réalisée rapidement afin de prévenir tout syndrome hémorragique. La croissance pondérale est souvent normale initialement, et les signes de cirrhose peuvent n'apparaître qu'à partir de 2-3 mois (foie dur, splénomégalie, ascite).

Une échographie à jeun doit être réalisée, pour éliminer le diagnostic différentiel de cholestase extra-hépatique montrant une dilatation des voies biliaires extra-hépatiques. En cas d'AVB, l'échographie peut montrer une vésicule biliaire absente ou de petite taille à parois irrégulières, une hyperéchogénicité triangulaire au niveau du hile hépatique, un kyste au niveau du hile hépatique, ou des éléments malformatifs notamment du syndrome de polysplénie. L'échographie peut aussi être dite normale, ceci n'éliminant pas le diagnostic d'AVB. Il faut également éliminer les autres causes de cholestase néonatale, telles qu'un déficit en alpha1-antitrypsine, un syndrome d'Alagille, une mucoviscidose, une infection néonatale ou une cholestase d'origine génétique.

Toute suspicion d'AVB doit faire pratiquer une opacification des voies biliaires (cholangiographie), en centre expert, afin de statuer de façon certaine sur la perméabilité des voies biliaires. La cholangiographie peut être réalisée par voie chirurgicale en cas de forte suspicion avec réalisation dans le même temps de l'intervention chirurgicale de Kasai si confirmation du diagnostic. En cas de doute, la cholangiographie peut être réalisée par voie radiologique (lorsque la vésicule biliaire est abordable), ou plus rarement par endoscopie rétrograde. L'impossibilité d'opacifier la totalité de l'arbre biliaire établit le diagnostic d'AVB. Au contraire, la visualisation de l'ensemble de l'arbre biliaire ainsi que sa communication avec le tube digestif permettent d'éliminer le diagnostic d'AVB, et peut parfois orienter vers un diagnostic différentiel.

La biopsie hépatique réalisée au cours de la cholangiographie ou de la chirurgie montre des signes d'obstacle biliaire, non spécifique de l'AVB, et permet de quantifier la fibrose. L'analyse du reliquat biliaire réséqué lors de l'intervention de Kasai montre une obstruction des canaux biliaires et confirme sur le plan histologique le diagnostic d'AVB.

Le traitement spécifique consiste en la réalisation précoce de l'intervention de Kasai (hépato-porto-entérostomie) visant à réséquer les voies biliaires obstruées et à restaurer le flux biliaire. Le taux de succès de cette intervention diminue à partir du 30^e jour de vie. Celle-ci doit être réalisée dans un centre expérimenté afin d'améliorer le pronostic. Le traitement médical comprend des mesures générales liées à la cholestase, avec notamment l'administration de vitamine K par voie parentérale en urgence, un traitement par acide ursodésoxycholique, une supplémentation en vitamines liposolubles et une prise en charge nutritionnelle. Aucun traitement adjuvant actuellement ne permet d'améliorer les résultats de la chirurgie.

En l'absence de traitement chirurgical, l'évolution se fait vers la cirrhose et le décès au cours des trois premières années de vie dans tous les cas. En cas de succès de la chirurgie de Kasai, le flux biliaire est restauré, les selles se recolorent, l'ictère régresse et la bilirubinémie diminue. L'évolution vers la cirrhose est stoppée ou ralentie. Un suivi hépatologique est nécessaire dans tous les cas pour dépister l'évolution vers une hypertension portale, la survenue de cholangites bactériennes ou d'autres complications, qui pourront nécessiter une transplantation hépatique dans l'enfance, après des délais variables. En cas d'échec immédiat de l'intervention de Kasai

(absence de restauration du flux biliaire), une transplantation hépatique est nécessaire au cours des premières années de vie (souvent avant 3 ans). En cas de diagnostic tardif de l'AVB (au-delà de 3-4 mois), et en présence de signes d'hypertension portale, la transplantation hépatique peut être proposée d'emblée sans chirurgie de Kasai, selon l'avis d'un centre expert.

La précocité du diagnostic et donc de l'intervention de Kasai, et la prise en charge en centre de référence ou de compétences, améliorent le pronostic de cette chirurgie, et augmentent les chances de survie avec foie natif, et de survie globale.

Centres de référence, centres de compétences et association

- **Site Internet de la filière de santé des maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant (FILFOIE) :** <https://www.filfoie.com/>
- **Site Internet du centre de référence de l'atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques :** <https://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/les-centres-de-reference/atresie-des-voies-biliaires/>
- **Coordonnées des centres de référence et de compétence :** [Annexe 2](#)
- **Site Internet de l'association maladies du foie depuis l'enfance (AMFE) :** <http://www.amfe.fr/>
- **Site Internet des maladies rares et des médicaments orphelins (Orphanet) :** <http://www.orphanet.net>

LISTE DES ABREVIATIONS

A1AT	Alpha1-antitrypsine
AA	acides aminés
AB	Acide(s) biliaire(s)
AET	Apports énergétiques totaux
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASBT	apical sodium-dependent bile salt transporter
ATU	Autorisations temporaires d'utilisation
AUDC	Acide ursodésoxycholique
AVB	Atrésie des voies biliaires
AVB-CG	Atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques
BRIC	Benign recurrent intrahepatic cholestasis
CCMR	Centre de compétences maladies rares
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
CRMR	Centre de référence maladies rares
DADFMS	Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales
DH	Dispensation hospitalière
DSAB	Déficit de synthèse des acides biliaires primaires
ECMO	oxygénation par membrane extracorporelle
EI	Évènement indésirable
ETP	Éducation thérapeutique du patient
ESPGHAN Nutrition	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
FILFOIE	Filière de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant
FOGD	Fibroscopie oeso-gastroduodénale
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GGT	Gamma glutamyl-transférase
HAS	Haute autorité de santé
HPC	Hépto-porto-cholécystostomie
HPE	Hépto-porto-entérostomie

HPP	Hydrolysats poussés de protéines
HTAP	Hypertension porto-pulmonaire
HTP	Hypertension portale
IM	Voie intra-musculaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
IV	Voie intra-veineuse
MD	Maltodextrine
MG	Matières Grasses
Na	Sodium
NEDC	Nutrition entérale à débit constant
P	Protéines
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PB/PC	Rapport périmètre brachial/périmètre céphalique
PFIC	Progressive familial intrahepatic cholestasis
PK	pyruvate kinase
PNAC	Parenteral nutrition-associated cholestasis
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PTT	purpura thrombopénique thrombocytopénique
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
Rx	Radiographie
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SNG	Sonde nasogastrique
SpO2	Saturation pulsée en oxygène
TCL	Triglycérides à chaînes longues
TCM	Triglycérides à chaînes moyennes
TIR	Trypsine immuno-réactive.
TORSCH	Toxoplasmose, Autres (syphilis, VZV, parvovirus B19), Rubéole, Cytomégalovirus et Herpès
TP	Taux de prothrombine
VB	Voies biliaires
VBP	Voie biliaire principale

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales étiologies des cholestases du nouveau-né et du nourrisson, selon le siège de la lésion.....	27
Tableau 2. Cholestase du nouveau-né : principales erreurs à éviter.....	28
Tableau 3. Diagnostic étiologique de la cholestase néonatale : apports de l'anamnèse et de l'examen clinique.	32
Tableau 4. Autres thérapeutiques proposées dans le traitement de l'AVB.....	47
Tableau 5. Principales indications d'évaluation en centre de transplantation hépatique pédiatrique dans l'atrésie des voies biliaires.....	53
Tableau 6. Principales causes d'ictère à bilirubine libre de l'enfant.....	76
Tableau 7. Exemple de prise en charge diététique associant alimentation diurne et NEDC nocturne	86
Tableau 8. Choix d'aliments pauvres en graisses et en sel.....	87
Tableau 9. Tableau : Denrées à des fins médicales spéciales (DADFMS) en cas de cholestase chronique.....	89

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Survie avec foie natif selon l'âge de réalisation de la chirurgie de Kasai (adapté d'après Fanna, et al. (7)).	15
Figure 2. Classification des formes d'atrésie des voies biliaires selon les caractéristiques anatomiques du reliquat biliaire extra-hépatique (d'après Chardot et al. (6))	17
Figure 3. Cholestase néonatale : conduite pratique et étapes du diagnostic (d'après Gonzales et Jacquemin (25))	30
Figure 4. Extrait de la carte colorimétrique de contrôle de la couleur des selles du dépliant « Surveillez la couleur des selles de votre bébé »*	75
Figure 5. Photo d'un reliquat biliaire (photo fournie par le Pr Ch. Chardot).	80
Figure 6. Arbre décisionnel : nutrition en cas de cholestase chronique (adapté de Mouzaki et al. (36))	81

PNDS

1 INTRODUCTION

1.1 OBJECTIF

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'informer les professionnels de santé sur les modalités optimales de la prise en charge et de l'organisation du parcours de soins d'un enfant ayant une atrésie des voies biliaires (AVB) et qui relève de l'affection de longue durée (ALD) n°6 (« Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »).

Il s'agit d'un guide pragmatique auquel le médecin peut se référer à toutes les étapes de la prise en charge, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et les parents de l'enfant atteint d'AVB.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager toutes les formes cliniques possibles et inclure une revue exhaustive des modalités de prise en charge correspondantes, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le document reflète néanmoins la structure de la prise en charge habituelle d'un patient atteint d'AVB.

1.2 METHODE

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du Protocole National de Diagnostic et de Soins par les centres de référence des maladies rares », publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (1).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS, utilisant le formulaire de prise en charge de soin à 100 % proposé par les différents organismes d'assurance maladie.

1.2.1 Gestion des liens d'intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS « Atrésie des voies biliaires » 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 « Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts » (2).

1.2.2 Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Les membres du groupe ont eu des échanges continus en présentiel, par téléphone et courriels. Plusieurs réunions ont eu lieu entre 2022 et 2024 pour rédiger et finaliser le PNDS.

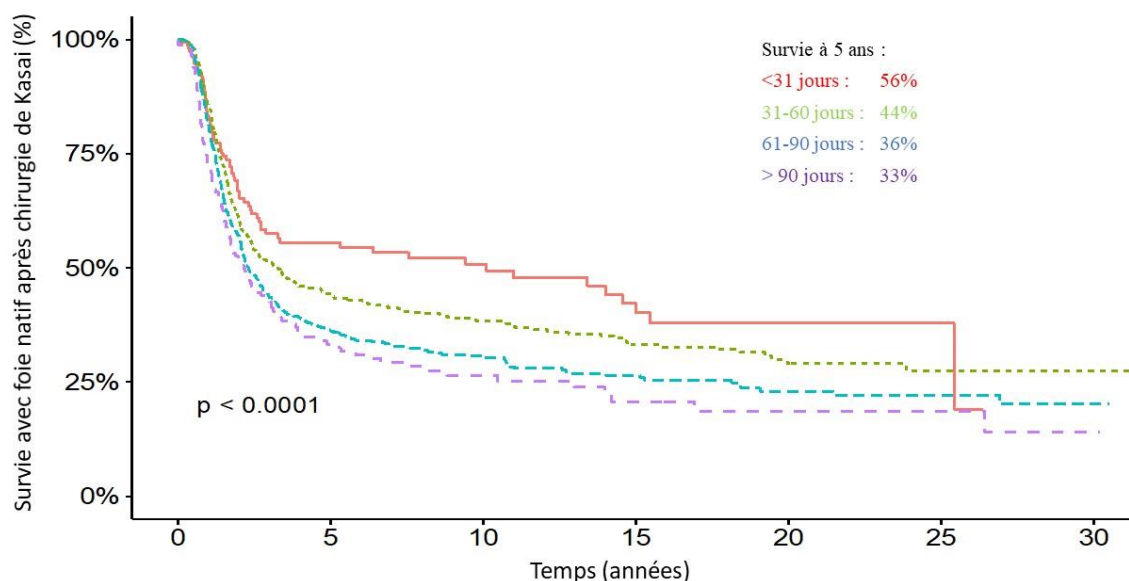
1.3 DEFINITION

L'AVB est une maladie rare, caractérisée par une obstruction des voies biliaires d'origine inconnue, survenant en période néonatale. Elle est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale associée à une décoloration des selles (3,4). Non traitée, la maladie conduit à une cirrhose biliaire en quelques semaines et au décès de l'enfant au cours des premières années de vie.

L'AVB nécessite une prise en charge médico-chirurgicale spécialisée urgente dans un centre expérimenté, visant à mettre en œuvre un traitement séquentiel. Le premier temps est celui d'une chirurgie correctrice, dite intervention de Kasai, dont l'objectif est de rétablir le flux biliaire et ainsi de différer ou de surseoir à la transplantation hépatique. Si cette intervention est réalisée avant l'âge de 30 jours, 40 % des enfants opérés seront en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans (5,6). À partir de l'âge de 30 jours, les chances de succès de l'intervention diminuent progressivement et les risques de complications postopératoires augmentent. Même en cas de succès de cette chirurgie, une surveillance médicale spécialisée prolongée à vie est impérative en raison de lésions hépatiques déjà constituées au moment de l'opération et des complications qui peuvent apparaître secondairement.

Dans un deuxième temps, une transplantation hépatique devient nécessaire en cas d'échec initial ou secondaire de l'intervention de Kasai, ou de complication grave de la cirrhose. L'AVB représente environ un tiers à la moitié des indications de transplantation hépatique chez l'enfant et représente la première cause de transplantation hépatique de l'enfant (7). La survie avec foie natif (sans transplantation hépatique) est corrélée à la précocité de l'intervention de Kasai (7) (**Figure 1**). Par conséquent, tout doit être mis en œuvre pour réaliser celle-ci aussi rapidement que possible après la naissance, idéalement entre J15 et J30 de vie chez un enfant né à terme.

Figure 1. Survie avec foie natif selon l'âge de réalisation de la chirurgie de Kasai (adapté d'après Fanna, et al. (7)).



1.4 ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'AVB est de l'ordre de 1/20 000 naissance vivante en Europe, en France elle est estimée à 1/17 000 (8). Elle est plus élevée dans d'autres régions du monde : jusqu'à 1/10 000 à Hawaï, voire 1/3 000 au sein de la population polynésienne en Polynésie française, où l'incidence est l'une des plus élevées au monde (9–13). L'incidence de l'AVB dans chacune de ces régions ne semble pas varier dans le temps.

1.5 FORMES CLINIQUES ET CLASSIFICATION

1.5.1 Forme syndromique et non syndromique

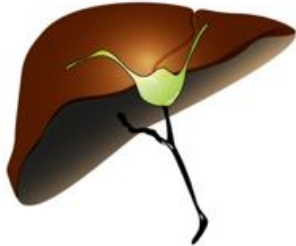
L'AVB peut être isolée (80-90 % des cas) ou associée à d'autres anomalies malformatives : on parle alors d'AVB syndromiques (forme embryonnaire dans la littérature) (14). Les formes syndromiques d'AVB représentent 10-20 % (14) des cas, et regroupent soit des anomalies développementales de type malformation d'organe, soit des anomalies de latéralisation (hétérotaxie), soit les deux. L'association malformative la plus fréquente est appelée « syndrome de polysplénie » et associe polysplénie, foie médian, veine porte pré-duodénale, absence de veine cave inférieure rétro-hépatique (avec continuation azygos de la veine cave inférieure sous hépatique) et parfois un *situs inversus* (abdominal et/ou thoracique) ou une malrotation intestinale. En dehors de cette forme syndromique, d'autres malformations peuvent être associées à l'AVB comme des atrésies digestives, des cardiopathies, des anomalies urogénitales avec ou sans hétérotaxie (15).

1.5.2 Classification chirurgicale

Plusieurs classifications chirurgicales ont été proposées. La classification la plus utilisée en France repose sur les données de la cholangiographie et de l'examen anatomopathologique du reliquat biliaire(6) (**Figure 2**) :

- **Type 1 (3 % des cas) : atrésie limitée au cholédoque ;**
- **Type 2 (6 % des cas) : kyste hilaire communicant avec des voies biliaires intra-hépatiques dystrophiques ;**
- **Type 3 (19 % des cas) : vésicule biliaire, cystique et cholédoque perméables ;**
- **Type 4 (72 % des cas) : atrésie complète de la voie biliaire extra-hépatique.**

Figure 2. Classification des formes d'atrésie des voies biliaires selon les caractéristiques anatomiques du reliquat biliaire extra-hépatique (d'après Chardot et al. (6))

Type 1 : Atrésie de la voie biliaire principale	Type 2 : Kyste du hile hépatique communiquant avec des voies biliaires intra-hépatiques dystrophiques
	
Type 3 : Présence de la vésicule biliaire, du canal cystique et de la voie biliaire principale (liquide acholique dans la vésicule biliaire)	Type 4 : Atrésie de toutes les voies biliaires extra-hépatiques
	

Fait important, en dehors du type 1, une atteinte des voies biliaires intrahépatiques est présente dans tous les cas.

1.6 ÉTIOLOGIE

La cause de l'AVB reste inconnue. Les mécanismes pathogènes impliqués pourraient relever de l'interaction entre des facteurs environnementaux, ischémiques, viraux, immunologiques, toxiques et génétiques (14).

L'AVB n'est pas héréditaire, bien que quelques exceptionnels cas familiaux aient été décrits (14). Si des observations cliniques et des études précliniques suggèrent une composante génétique dans la pathogénie de l'AVB (13,16), celle-ci reste discutée. Par exemple, les études publiées sur les jumeaux rapportent plus de couples discordants (y compris monozygotes) que concordants. Globalement, si des données indiquent que des facteurs de prédisposition génétique pourraient être impliqués, il ne s'agit pas d'une hérédité mendélienne (17).

Que l'AVB soit syndromique ou non, le processus pathogène semble débiter pendant la vie fœtale ouvrant donc la possibilité du dépistage prénatal (cf. ci-dessous).

Certains auteurs suggèrent que les formes syndromiques d'AVB pourraient relever de mécanismes physiopathologiques différents de ceux impliqués dans les formes isolées. Dans les formes syndromiques, une contribution génétique serait possible alors qu'une contribution des facteurs environnementaux serait plus probable dans les formes isolées (17,18).

Les formes périnatales, non syndromiques, pourraient être dues à une altération secondaire des canaux biliaires normalement développés auparavant. Le rôle éventuel d'une infection virale a été beaucoup étudié. L'association d'une AVB avec des virus divers a été décrite : cytomégalovirus, virus respiratoire syncytial, virus Epstein-Barr, papilloma virus humains, rotavirus, réovirus. Il est possible qu'une association fortuite avec une infection virale, très fréquente à la période néonatale soit la raison de ces observations. Néanmoins, dans un modèle d'AVB murin viro-induit, il a été montré que des mécanismes immuno-inflammatoires dirigés spécifiquement contre les voies biliaires étaient impliqués (19). Des constatations comparables ont été faites chez des enfants atteints d'AVB (20). Certains auteurs considèrent que le cytomégalovirus (CMV) pourrait être impliqué dans la survenue de certaines formes d'AVB (21).

L'hypothèse d'un microchimérisme maternel avec réaction immunologique dirigée contre les voies biliaires de l'enfant a aussi été rapportée (19). Il est possible qu'une

ischémie anténatale des voies biliaires puisse participer au processus qui aboutit à l'AVB. Enfin, l'hypothèse d'une origine toxique a été avancée chez l'animal (22), mais elle n'a pas été observée chez l'Homme pour le moment.

Au total, L'AVB semble correspondre à un phénotype final pouvant résulter de mécanismes physiopathologiques multiples et probablement intriqués (23).

2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

2.1 OBJECTIFS

L'objectif du diagnostic et de l'évaluation initiale de tout nouveau-né ictérique est de :

- **Rechercher systématiquement un ictère cholestatique ;**
- **Confirmer ou infirmer le diagnostic d'AVB ;**
- **En cas d'AVB, procéder au plus vite à une intervention de Kasai dans un centre expert.**

L'évaluation initiale d'un nouveau-né cholestatique, donc possiblement atteint d'une AVB, vise à atteindre deux objectifs principaux :

- **Confirmer (ou infirmer) le diagnostic d'AVB aussi précocement que possible après la naissance ;**
- **Préparer l'enfant atteint d'AVB au traitement chirurgical (intervention de Kasai).**

Cette démarche doit être complétée de façon urgente, car comme déjà souligné, les chances de succès de l'intervention de Kasai sont fortement conditionnées par la précocité de sa réalisation (14,24). Les principaux éléments du bilan diagnostique doivent donc pouvoir être rassemblés en quelques jours.

À cet égard, toute « cholestase néonatale à selles décolorées » doit être considérée comme une AVB potentielle jusqu'à preuve du contraire (25).

2.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES

La prise en charge initiale d'un enfant atteint d'AVB est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les centres de référence et de compétence des maladies rares spécialisés dans cette pathologie. Les praticiens impliqués relèvent des spécialités et professions suivantes :

- **Les pédiatres hépatologues, chirurgiens pédiatriques, anesthésistes pédiatriques, néonatalogues, radiologues ;**
- **Le médecin traitant ;**
- **Les psychologues, diététicien(ne)s, assistant(e)s social(e)s et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge initiale de l'enfant ;**
- **Tout autre spécialiste dont l'avis est rendu nécessaire par le tableau clinique.**

2.3 DIAGNOSTIC POSITIF

La suspicion d'AVB repose sur un faisceau d'arguments recueillis par l'examen clinique, le bilan biologique et l'imagerie (échographie).

La confirmation diagnostique repose sur l'exploration chirurgicale des voies biliaires (constatations opératoires, incluant une cholangiographie chaque fois que cela est possible) et l'analyse histologique du reliquat biliaire.

2.3.1 Examen clinique

Le terme et l'examen clinique à la naissance des enfants atteints d'AVB sont le plus souvent normaux, avec un état général du nouveau-né conservé, et une croissance staturo-pondérale normale. La triade clinique caractéristique de l'AVB associe dès les 15 premiers jours de vie (26) les éléments suivants :

- **Un ictère qui persiste au-delà de J10 ;**
- **Des selles décolorées (gris mastic, beige, jaune pâle) persistantes, et des urines foncées ;**
- **Une hépatomégalie d'installation progressive.**

D'autres éléments évocateurs sont aussi à apprécier avec attention :

- **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. Une décoloration complète et prolongée des selles pendant plus de 7 jours doit faire évoquer a priori, et jusqu'à preuve du contraire, le diagnostic d'AVB. Une échelle colorimétrique des selles dorénavant disponible dans le carnet de santé vise à faciliter la précocité du diagnostic.**
- **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 qui n'aurait pas été diagnostiquée suffisamment précocement.**

Au total, tout ictère néonatal qui dure au-delà de 10 jours de vie doit être exploré, et une AVB doit être éliminée rapidement en cas d'ictère cholestatique (26,27).

La cholestase peut entraîner une hypovitaminose K, pouvant elle-même se compliquer d'un syndrome hémorragique, notamment une hémorragie intracrânienne : ce risque grave doit être systématiquement prévenu dès le diagnostic de cholestase par l'injection parentérale intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) de vitamine K (10 mg quel que soit le poids de l'enfant) (28). En normalisant le taux de prothrombine (TP), l'injection de vitamine K permet aussi de différencier les ictères cholestatiques (qui se caractérisent par un taux normal de facteur V) des ictères par insuffisance hépatocellulaire (taux abaissé de facteur V et absence de correction du taux de prothrombine (TP) après injection de vitamine K).

Les signes tardifs qui s'ajoutent aux symptômes précédents, sont en rapport avec l'évolution rapide de la maladie vers la cirrhose et comportent : splénomégalie (par hypertension portale [HTP]), circulation veineuse collatérale thoraco-abdominale, ascite, et insuffisance hépatocellulaire.

La présence éventuelle d'éléments du syndrome de polysplénie oriente fortement vers le diagnostic d'AVB. Une décoloration complète et prolongée des selles avec une hépatomégalie ferme, ou un *situs inversus* abdominal ou thoracique rendent par argument de fréquence le diagnostic d'AVB très probable sur les seules données cliniques.

2.3.2 Bilan biologique

2.3.2.1 Liste des dosages

Le bilan biologique inclut le dosage des paramètres suivants, dont certains sont destinés à éliminer d'emblée les autres causes fréquentes de cholestase à selles décolorées (cf. ci-dessous) (27) :

- **Numération formule sanguine, plaquettes, réticulocytes ;**
- **Bilan d'hémostase : TP avant et après administration de vitamine K pour estimer un déficit en vitamine K, facteur V ;**
- **Transaminases alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT), gamma glutamyl-transférase (GGT), bilirubine totale et conjuguée, acides biliaires totaux ;**
- **Cholestérol total ;**
- **Glycémie ;**
- **Vitamines liposolubles A, E, D (pour évaluer le syndrome de malabsorption lipidique) ;**
- **Dosage pondéral de l'alpha-1-antitrypsine (A1AT ; pour éliminer le déficit en A1AT).**
- **Vérification de la valeur de la trypsine immunoréactive sur le dépistage néonatal ou test de la sueur (pour exclure le diagnostic de mucoviscidose) ;**
- **Prélèvements et mises en culture de milieux divers (hémocultures, urines, etc.) en cas de syndrome infectieux et/ou d'altération de l'état général.**

2.3.2.2 Profil évocateur

Dans l'AVB, la biologie montre une cholestase avec une élévation anormale des concentrations de :

- **Bilirubine totale et conjuguée ;**
- **Transaminases (modérément augmentées le plus souvent) ;**
- **GGT (mais la concentration peut être normale pour l'âge sans éliminer le diagnostic).**

Chez le nouveau-né, toute valeur de bilirubinémie conjuguée $> 17\mu\text{mol/L}$ ou correspondant à plus de 10 % de la bilirubine totale est évocatrice de cholestase. Contrairement à l'adulte, la valeur des phosphatases alcalines n'est pas contributive chez l'enfant pour évaluer la cholestase, car à cet âge l'isoforme osseuse prédomine (27).

La fonction hépatique est en règle normale au moment du diagnostic (facteur V normal), mais le TP peut être diminué par malabsorption de la vitamine K.

2.3.3 Échographie abdominale

L'échographie du foie est réalisée après un jeûne de quatre à six heures (enfant éventuellement perfusé) afin d'optimiser le remplissage et l'analyse morphologique de la vésicule biliaire. L'objectif de cette exploration est avant tout de rechercher une dilatation des voies biliaires, qui orienterait vers une cause extra-hépatique de la cholestase et non vers une AVB.

L'AVB peut être suspectée si l'échographie montre une vésicule de petite taille et/ou à paroi irrégulière et/ou absente malgré le jeûne prolongé. Le reliquat fibreux de la plaque hilaire peut être visualisé sous la forme d'un triangle hyperéchogène à la partie initiale de la branche droite (signe du « cône fibreux » ou *triangular cord sign*). La présence d'un microkyste dans ce triangle hyperéchogène est très évocatrice du diagnostic (29). Un kyste plus volumineux peut être visualisé au niveau du hile hépatique, mais en cas d'AVB il n'est jamais associé à une dilatation des voies biliaires (ce qui permet le diagnostic différentiel avec une dilatation kystique du cholédoque). L'échographie peut montrer les éléments du syndrome de polysplénie ou d'autres signes d'hétérotaxie et de malformation viscérale. Si la vésicule biliaire est vue, il est possible de recommencer l'échographie après administration d'un biberon afin de vérifier la qualité de sa vidange (30).

Une élastométrie hépatique, si elle est disponible, peut montrer une valeur augmentée de la dureté du foie, plutôt en faveur d'une AVB (31).

2.3.4 Cholangiographie

Toute suspicion d'AVB (ictère avec selles décolorées) doit faire pratiquer une opacification des voies biliaires pour vérifier leur perméabilité. Celle-ci doit être pratiquée dans un centre expert pour une meilleure analyse et une décision de traitement rapide, sans retarder l'intervention de Kasai.

Trois méthodes sont possibles pour réaliser une cholangiographie (27,32–34) :

- **Par voie chirurgicale (cholangiographie directe) lors d'une laparotomie exploratrice (forte suspicion d'AVB, enfant > 45j) ;**
- **Par voie radiologique (cholécystographie transhépatique) si la vésicule biliaire est perméable et de volume suffisant et abordable ;**
- **Par voie endoscopique rétrograde (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique) plus rarement en cas de faible suspicion (GGT normale, selles jaune pâle, absence de signes échographiques évocateurs d'AVB).**

Le choix de la technique dépend de sa disponibilité dans chaque centre et de l'organisation coordonnée avec une éventuelle intervention de Kasai, idéalement dans le même temps anesthésique, afin d'éviter la répétition des anesthésies générales et de retarder cette intervention. La cholangio-pancréatographie par résonance magnétique et la scintigraphie hépatobiliaire sont inutiles, ne permettant pas d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic avec certitude. De plus, les délais nécessaires à leur organisation risquent de différer la réalisation de l'intervention de Kasai (27).

2.3.5 Anatomopathologie

L'analyse du reliquat biliaire permet d'affirmer le diagnostic d'AVB avec certitude en montrant une obstruction complète des canaux biliaires sur au moins un niveau de coupe. Elle est donc indispensable pour affirmer le diagnostic définitif d'AVB, la pièce anatomique doit arriver au laboratoire d'anatomopathologie orientée par le chirurgien (partie hilaire / partie distale).

L'examen anatomopathologique du foie montre des signes d'obstacle sur les voies biliaires : bouchons biliaires, prolifération ductulaire, œdème et/ou fibrose portale de sévérité variable. Ces signes ne sont pas spécifiques de l'AVB et peuvent être observés en présence d'autres types d'obstacle sur les voies biliaires (cholangite

sclérosante néonatale, mucoviscidose). Le diagnostic d'AVB ne peut donc pas être porté sur la seule histologie du foie. Par ailleurs, au cours des premières semaines de vie, les signes d'obstacle peuvent être discrets chez des enfants porteurs d'une authentique AVB.

2.3.6 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de l'AVB est justifié, car la précocité du traitement chirurgical augmente les chances de succès de l'intervention de Kasai et diminue le recours à une transplantation hépatique pendant l'enfance, les meilleurs résultats à long terme étant obtenus chez les enfants qui sont opérés au cours du premier mois de vie (5).

Différentes méthodes sont possibles, la plus simple étant la comparaison de la couleur des selles du nouveau-né à des photographies sur une carte colorimétrique des selles (35).

En France, malgré des incitations répétées à vérifier la couleur des selles pendant le premier mois de vie (26), l'âge médian à l'intervention de Kasai a peu changé depuis 1986, soit 59 jours (6).

La mention de la couleur des selles figure désormais dans le carnet de santé, afin de sensibiliser les parents et les professionnels de santé à ce signe important. L'observation de la couleur des selles par le soignant lui-même à la maternité et/ou lors de la consultation et l'exploration de tout ictère persistant au-delà de deux semaines de vie restent les meilleurs moyens d'éviter les retards diagnostiques, très préjudiciables (32).

Des stratégies de dépistage néonatal systématique par dosage de la bilirubine conjuguée sont étudiées et pourraient permettre un dépistage précoce, mais elles ne remplissent pas les critères de l'HAS ; leur efficacité et le rapport bénéfice-coût doivent encore être évalués (36,37).

2.3.7 Suspicion anténatale d'AVB

Les principaux signes d'appel pendant la période anténatale sont l'absence apparente de la vésicule biliaire et/ou l'existence d'une hétérotaxie. La non-visualisation de la

vésicule biliaire peut correspondre à une AVB (de type 4), une agénésie isolée de la vésicule biliaire, une mucoviscidose (microvésicule), ou un simple défaut de visualisation d'une vésicule biliaire toutefois présente et normale, mais qui nécessite toujours un bilan dès la naissance avec la surveillance de la couleur des selles, un dosage de la bilirubine, une échographie, ainsi qu'un avis spécialisé (38).

La mise en évidence d'une structure kystique au niveau du hile hépatique en anténatal (38) peut faire suspecter une forme kystique d'AVB ou une dilation congénitale de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque) (26). Dans ces situations, une consultation prénatale et une surveillance post-natale spécialisées sont nécessaires.

En période anténatale, le dosage des GGT dans le liquide amniotique prélevé avant la fermeture du sphincter anal (18 semaines de développement) peut évoquer une AVB s'il est abaissé (39), mais il ne peut en aucun cas affirmer le diagnostic d'AVB .

Le bilan néonatal précoce clinique, biologique et radiologique permet de distinguer une AVB d'une dilatation congénitale kystique du cholédoque ou d'une autre cause.

3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le cadre global de la discussion du diagnostic différentiel de l'AVB est celui des ictères et des cholestases du nouveau-né/nourrisson. Il recouvre un large éventail d'étiologies possibles : leur liste indicative est indiquée dans le **Tableau 1**. En pratique, quelques-unes seulement soulèvent un problème concret de diagnostic différentiel avec l'AVB, de façon différenciée selon l'âge de l'enfant (27).

Chez le 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 ; obstacle sur la voie biliaire principale ;**
- **Les étiologies facilement détectables : syndrome d'Alagille, kyste du cholédoque, mucoviscidose, déficit en A1AT.**

À cette période, la démarche est dominée par la crainte de méconnaître une AVB : tous les efforts doivent tendre à poser le diagnostic d'AVB avant l'âge d'un mois afin de permettre la réalisation d'une opération de Kasai sans retard et d'ainsi limiter le nombre d'enfants qui nécessiteront une transplantation hépatique au cours des

premières années de vie. La suspicion d'infection néonatale (toxoplasmose, rubéole, syphilis, CMV, herpès) ne doit pas faire méconnaître ou retarder le diagnostic d'AVB.

Il faut rappeler à cet égard que les enfants atteints d'AVB présentent un état général et une croissance staturo-pondérale longtemps conservés, ce qui risque de retarder le diagnostic.

Tableau 1. Principales étiologies des cholestases du nouveau-né et du nourrisson, selon le siège de la lésion.

VB EXTRAHÉPATIQUES
• 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
• Atrésie des voies biliaires (dont 10-20 % de formes syndromiques) • Cholangite sclérosante à début néonatal
VB INTRAHÉPATIQUES ET ATTEINTES HÉPATOCELLULAIRES
• Causes infectieuses bactériennes : infection bactérienne périnatale, infection urinaire postnatale (E. coli) • Fœtopathies (toxoplasmose, rubéole, syphilis, CMV, herpès) • Déficit en alpha-1 antitrypsine • Syndrome d'Alagille (paucité des voies biliaires syndromique) • Mucoviscidose • Cholestase génétique intra-hépatocytaire : PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis), syndrome ARC, déficit en UNC45A, hypercholanémie familiale • Déficiences de synthèse des acides biliaires primaires • Maladies métaboliques : maladie de surcharge (maladie de Gaucher, Wolman, Niemann-Pick type C), déficit en citrine, maladies peroxysomales, déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale • Causes endocriniennes : déficit en cortisol (hypocorticisme ou hypopituitarisme), hypothyroïdie • Cholestase néonatale transitoire (diagnostic d'élimination) • Autres causes : nutrition parentérale exclusive prolongée, syndrome de « bile épaisse » (post-hémolyse)

CMV : cytomégalovirus ; PFIC : cholestase intrahépatique progressive familiale ; VB : voie biliaire ; VBP : voie biliaire principale.

3.1 REGLES A APPLIQUER, PIEGES A EVITER

Si l'ictère persiste ou apparaît chez un nouveau-né après 10-15 jours de vie, sa nature cholestatique doit être systématiquement suspectée. Tout nouveau-né atteint d'un ictère cholestatique doit faire l'objet d'une prise en charge sans délai, voire urgente, car l'AVB, étiologie la plus fréquente à cet âge (25-40 % des cas), doit être considérée en priorité jusqu'à preuve du contraire (6,25,27).

Il faut veiller à éviter certaines erreurs dont les conséquences pourraient être très délétères (**Tableau 2**).

Tableau 2. Cholestase du nouveau-né : principales erreurs à éviter.

Erreur à éviter chez le nouveau-né, à la maternité
• Ne pas être alerté de la décoloration des selles (sa précocité est très en faveur du diagnostic d'atrésie des voies biliaires)
Erreurs à éviter au cours du premier mois
• Considérer comme physiologique un ictère qui se prolonge au-delà du 10^e jour • Porter par excès le diagnostic d'ictère au lait maternel • Être rassuré par une courbe de croissance correcte • Être rassuré par une bilirubinémie transcutanée (« Biliflash ») normale • Se méprendre sur une coloration surajoutée des selles (pigments d'origine alimentaire et/ou médicamenteuse, urines foncées) • Être rassuré par la présence d'une vésicule biliaire à l'échographie abdominale

Au total, les praticiens de premiers recours sont appelés à jouer un rôle crucial dans le dépistage et la prise en charge initiale et l'orientation des sujets atteints vers les structures spécialisées. Le diagnostic étiologique précis est établi en milieu spécialisé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et moléculaires.

3.1.1 Rappel : cholestase et ictère du nouveau-né/nourrisson

La cholestase correspond à l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire.

Un ictère transitoire est fréquent en période néonatale en raison de l'immaturité du métabolisme du transport de la bilirubine et des acides biliaires (AB) dans le cycle entérohépatique. Cependant, un ictère qui persiste ou apparaît après 10 - 15 jours doit faire rechercher une cholestase, qui témoigne toujours d'un état pathologique, et constitue la première cause d'hospitalisation dans un service d'hépatologie pédiatrique et le motif principal de transplantation hépatique l'enfant (25,27). En effet, la plupart des affections responsables de cholestase néonatale sont caractérisées par la gravité de leur potentiel évolutif.

La cholestase s'accompagne toujours d'une augmentation de la concentration sanguine d'AB totaux ($> 10 \mu\text{mol/L}$) mesurée à jeun (sauf dans les déficits de synthèse des acides biliaires [DSAB]).

La cholestase peut être ictérique ou anictérique selon la présence ou l'absence d'une accumulation de bilirubine dans les téguments.

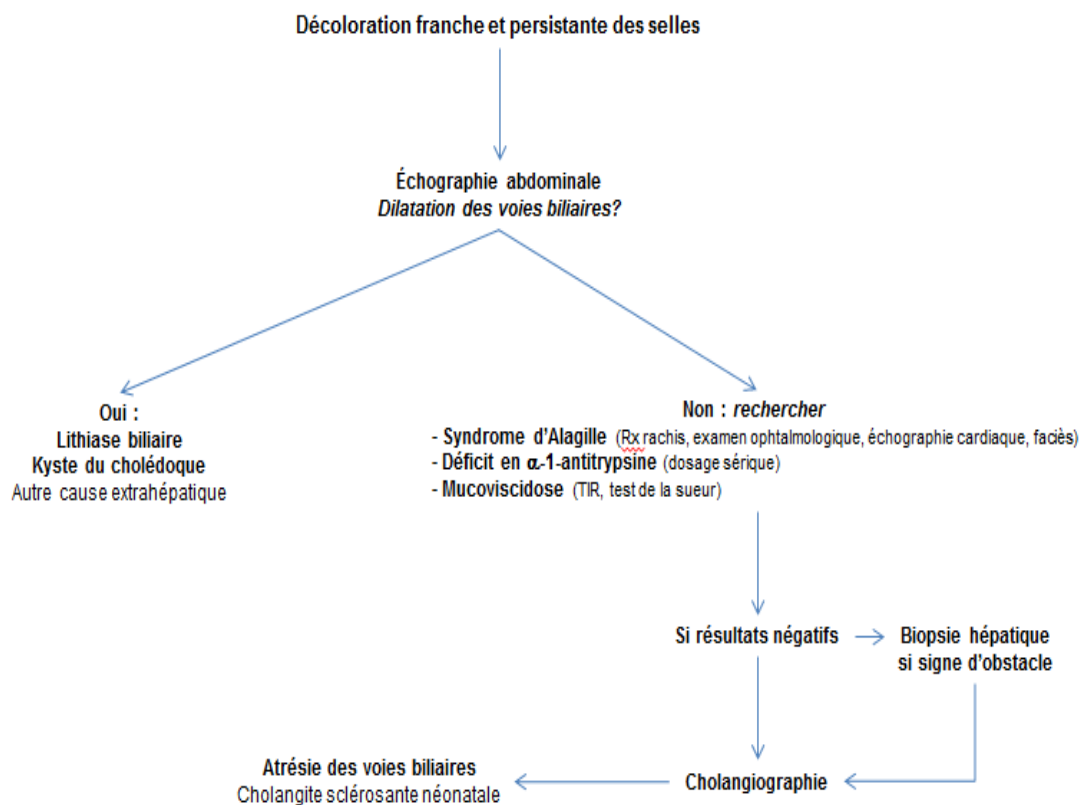
À l'état normal, la bilirubine circule dans le plasma principalement sous forme non conjuguée, ou forme libre liée à l'albumine, une fraction seulement ($< 5 \%$) circulant sous forme conjuguée (à l'acide glucuronique). Une hyperbilirubinémie à bilirubine libre ne relève jamais d'une cholestase. À l'inverse, une hyperbilirubinémie conjuguée doit faire évoquer systématiquement une cholestase (sauf dans de très rares situations comme le syndrome de Rotor et le syndrome de Dubin-Johnson).

Ainsi, on distingue d'une part les ictères à bilirubine libre (non conjuguée, ou indirecte) par augmentation de la production de bilirubine libre (hémolyse) ou par défaut de conjugaison et, d'autre part, les ictères à bilirubine conjuguée (ou directe) par défaut de sécrétion biliaire, c'est-à-dire cholestase, insuffisance hépatocellulaire, voire exceptionnellement, par déficits génétiques spécifiques des transporteurs canaliculaires ou sinusoïdaux de la bilirubine conjuguée.

3.2 DEMARCHE

Un premier bilan doit être réalisé par tout praticien prenant en charge un nouveau-né qui reste ou devient ictérique au-delà de 10-15 jours de vie (27). Ce bilan associe un examen clinique soigneux, un bilan biologique simple et une échographie abdominale. L'arbre décisionnel qui en résulte est schématisé dans la **Figure 3**.

Figure 3. Cholestase néonatale : conduite pratique et étapes du diagnostic (d'après Gonzales et Jacquemin (25)).



Rx : radiographie ; *TIR* : trypsine immuno-réactive.

3.2.1 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**) (27).

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

Un point important a déjà été souligné : la décoloration des selles n'est pas spécifique de l'AVB et peut être observée au cours d'autres pathologies. Néanmoins, une décoloration complète et prolongée des selles avec une hépatomégalie ferme, ou un *situs inversus* abdominal ou thoracique rendent par argument de fréquence le diagnostic d'AVB très probable sur les seules données cliniques.

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

Éléments retrouvés	Orientation
Autres membres de la famille affectés	Transmission autosomique dominante
Consanguinité	Transmission autosomique récessive
Infection materno-fœtale	TORSCH
Prurit/cholestase gravidique/lithiase	PFIC, BRIC
Échographie fœtale	AVB, kyste du cholédoque, duplication intestinale
Infection néonatale, infection urinaire	Cholestase dans le cadre d'une infection
Vomissements / irritabilité	Trouble métabolique, sepsis, TORSCH
Selles • Décolorées • Expulsion du méconium > 48h • Diarrhée	Obstruction des VB (AVB ou lithiase) Mucoviscidose Infectieux, PFIC-1
Prématurité et nutrition parentérale	PNAC
Altération de l'état général, signes vitaux	Maladie aiguë, infection, sepsis
Inspection des couches • Selles décolorées (1-3 sur la carte colorimétrique, cf. Annexe 3) + urines foncées	Obstruction des VB (AVB ou lithiase)
• Dysmorphie faciale, souffle cardiaque, embryotoxon postérieur	Syndrome d'Alagille
Distension abdominale, ascite, hépatosplénomégalie	Hépatopathie décompensée
Splénomégalie, hépatomégalie dure	AVB
Altération état neurologique	Maladie métabolique, hépatopathie décompensée
Micropénis	Panhypopituitarisme

AVB : atresie des voies biliaires ; BRIC : benign recurrent intrahepatic cholestasis ; PFIC : progressive familial intrahepatic cholestasis ; PNAC : parenteral nutrition-associated cholestasis ; TORSCH : toxoplasmose autres (syphilis, VZV, parvovirus B19) rubéole cytomégalovirus herpès ; VB : voies biliaires.

3.2.2 Bilan biologique

Le bilan biologique permet d'affirmer la cholestase et d'éliminer les ictères à bilirubine libre. La surveillance d'un ictère par la bilirubinémie transcutanée (« biliflash ») ne permet que l'estimation de la bilirubine totale. Elle ne peut se poursuivre au-delà de deux semaines sans mesure plasmatique de la bilirubine totale et conjuguée.

Une cholestase est évoquée dès que la valeur de la bilirubine conjuguée est supérieure à 17 $\mu\text{mol/L}$ (ou 10 mg/L), ou quand la bilirubine conjuguée représente plus de 20 % de la bilirubine totale. L'ictère devient cliniquement détectable à partir d'une concentration sanguine de bilirubine totale supérieure à 40 ou 50 $\mu\text{mol/L}$ (25,27).

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 en [Annexe 4](#).

En ce qui concerne le nouveau-né, deux cas particuliers doivent être soulignés, 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 nouveaux 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. Il résulte de l'inhibition de la glucuronoconjugaison par les composants du lait maternel.

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

3.2.3 Échographie abdominale

Les conditions de réalisation de cet examen essentiel et les signes en faveur d'une AVB ont été exposés ci-dessus.

Les résultats doivent être interprétés avec prudence, car la visualisation de la vésicule biliaire ou un aspect échographique normal ne permettent pas d'éliminer formellement le diagnostic d'une AVB limitée aux canaux hépatiques (27).

Au total, l'échographie abdominale est surtout très utile pour affirmer ou exclure une cause extra-hépatique de la cholestase (kyste, lithiase, etc.), qui se manifestera par une dilatation des voies biliaires. Elle permet aussi de rechercher des signes orientant vers une AVB comme les éléments du syndrome de polysplénie, un kyste ou une hyperéchogénicité du hile hépatique ([cf. 2.3.3](#)).

3.2.4 Cholangiographie

Le diagnostic d'AVB sera confirmé par une cholangiographie. En cas de forte suspicion échographique, la cholangiographie est réalisée par voie chirurgicale afin de procéder dans le même temps à l'intervention de Kasai si le diagnostic est confirmé. En cas de doute à l'échographie (vésicule biliaire présente, de petite taille), la cholangiographie peut être réalisée par voie chirurgicale, radiologique ou endoscopique, afin d'évaluer l'aspect et la perméabilité des voies biliaires, et si possible couplée à l'intervention de Kasai dans le même temps anesthésique en cas de confirmation diagnostique. Une biopsie hépatique pourra être réalisée dans le même temps opératoire (27,40).

3.2.5 Histologie

L'étude du reliquat biliaire après l'intervention de Kasai permet d'objectiver l'oblitération des canaux biliaires, venant asseoir le diagnostic d'AVB. Une biopsie hépatique réalisée dans le même temps opératoire pourra identifier des signes d'obstacle biliaire : fibrose portale, prolifération ductulaire et bouchon biliaire. En cas de diagnostic différent de l'AVB, une étude immunohistochimique avec des anticorps spécifiques dirigés contre diverses protéines impliquées dans les cholestases permet

aussi d'orienter l'enquête vers une cause génétique. L'analyse histologique par un anatomopathologiste entraîné permet souvent d'orienter le diagnostic (27,41).

3.3 PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS A DISCUTER

Les 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. L'objectif principal est d'éliminer les autres causes médicales de cholestase néonatale à selles décolorées (27,42).

3.3.1 Déficit en alpha-1 antitrypsine

Le déficit biallélique en A1AT est responsable de 5% à 10 % des cholestases néonatales. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, due à une mutation du gène *SERPINA1*. Différents phénotypes peuvent être responsables d'une cholestase néonatale, le plus sévère étant le phénotype PiZZ qui peut parfois mimer une AVB. Il s'agit alors d'une cholestase sévère avec une décoloration complète des selles. Une partie de ces enfants (environ 10-15 %) risque d'évoluer vers une cirrhose nécessitant une transplantation hépatique (43,44). D'autres phénotypes (SZ, MZ...) peuvent entraîner une cholestase néonatale, mais ne doivent pas être suffisants pour arrêter les investigations à la recherche d'une AVB.

Le diagnostic repose sur le dosage pondéral de l'A1AT, complété par isoélectrofocalisation (phénotype) et/ou biologie moléculaire (génotype), mais cette démarche ne doit pas faire retarder l'identification d'une AVB (45).

En raison des ressemblances possibles avec l'AVB, le dosage de l'A1AT sérique fait partie du bilan initial d'une cholestase néonatale tel que proposé par l'ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) (27).

3.3.2 Syndrome d'Alagille

Le syndrome d'Alagille est une maladie multisystémique, de transmission autosomique dominante, caractérisée sur le plan hépatique par une ductopénie concernant les canaux biliaires de plus de 50% des espaces portes (ou paucité) (46,47). Elle est due à l'altération de la voie de signalisation Notch impliquée dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement en particulier au niveau biliaire (48).

Comptant pour 10 à 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 ou d'autres malformations cardiaques (souffle, échographie cardiaque) et une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires interlobulaires (49).

Le diagnostic clinique est classiquement posé sur l'association d'une cholestase à au moins deux autres critères majeurs et est conforté par l'existence d'une cholestase à GGT élevée et l'existence d'une paucité des canaux biliaires interlobulaires à l'histologie hépatique. Le séquençage des gènes *JAG1* et *NOTCH2* permet d'établir le diagnostic sur le plan moléculaire dans plus de 95 % des cas.

Dans le syndrome d'Alagille, une vésicule biliaire atrophique peut être présente, orientant à tort vers une AVB. Le syndrome d'Alagille étant une maladie à expressivité variable et à pénétrance incomplète, les nouveau-nés atteints ne présentent pas toujours l'intégralité des signes cliniques, ce qui rend le diagnostic différentiel avec l'AVB difficile. Dans ces situations, la démarche diagnostique et les choix thérapeutiques doivent être réalisés dans un centre de référence ou de compétence.

3.3.3 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 peut être exceptionnellement révélée par une cholestase néonatale (25,27).

Dans le contexte d'une cholestase néonatale, il convient donc 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* (27).

3.3.4 Cholangite sclérosante à début néonatal

Étiologie rare de cholestase néonatale, les cholangites sclérosantes à début néonatal peuvent mimer cliniquement une AVB (cholestase à selles décolorée). Le plus souvent, après plusieurs mois d'ictère cholestatique, l'évolution se fait vers une régression spontanée de l'ictère, mais avec persistance des signes biologiques de cholestase et installation d'une cirrhose pour certains patients pouvant secondairement nécessiter une transplantation hépatique.

Le diagnostic repose sur l'opacification des voies biliaires par cholangiographie directe qui montre un aspect grêle et/ou irrégulier des voies biliaires. La cholangio-IRM n'a pas actuellement une résolution suffisante pour une étude satisfaisante des voies biliaires du nouveau-né. Le plus souvent, l'histologie hépatique n'est pas spécifique et montre des signes d'obstacle biliaire, des images de cholangite lymphocytaire et parfois une ductopénie.

Certaines cholangites sclérosantes à début néonatal sont d'origine génétique (*CLDN1* associé à des anomalies cutanées, *DCDC2* associé à des anomalies rénales) (25,50,51).

3.3.5 Situations incertaines, cholestase néonatale transitoire

Si les explorations simples initiales 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 possibles :

- Normalisation rapide de la couleur des selles (en 15 jours) : on peut dans ce cas envisager le diagnostic de cholestase néonatale transitoire. Il s'agit d'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 (52). L'affection est d'origine multifactorielle (immaturité hépatique, ischémie, sepsis, interruption du cycle entérohépatique, génétique...). Elle représente environ 10 % des cholestases néonatales et se manifeste par un ictère cholestatique à GGT augmentées d'apparition précoce avec hépatomégalie, d'évolution spontanément favorable vers la résolution des symptômes à l'âge d'un an environ, ce dont on doit s'assurer par une surveillance clinique et biologique prolongée, en ambulatoire. A distance de la cholestase néonatale, la clinique doit se normaliser et la biologie hépatique rester strictement normale. En l'absence de cela, une surveillance doit se poursuivre et d'autres investigations sont à discuter pour identifier des causes rares de cholestase ;
- L'absence de recoloration franche des selles doit conduire à la réalisation d'une opacification des voies biliaires et d'une PBH.

Le diagnostic différentiel pourra discuter d'autres étiologies, dont :

- **Les autres causes d'obstacle mécanique (lithiase de la voie biliaire principale du nourrisson, malformation des voies biliaires en particulier la dilatation congénitale de la voie biliaire principale, exceptionnelle, et plus rarement encore, perforation spontanée bouchée des voies biliaires, tumeur compressive).**
- **Les autres cholestases génétiques à GGT élevée, en particulier la cholestase intrahépatique progressive familiale de type 3.**

Au total, le diagnostic d'AVB doit être réalisé en urgence afin de ne pas retarder le traitement chirurgical. Dans la majorité des cas, il est suspecté sur les données cliniques, de l'échographie et après un bilan permettant d'éliminer les principales

autres causes de cholestase néonatale. Une intervention urgente est alors programmée, comportant une cholangiographie peropératoire et, après confirmation de l'AVB par la cholangiographie, une intervention de Kasai réalisée dans le même temps opératoire.

La réalisation préalable d'une cholangiographie par voie rétrograde endoscopique ou percutanée et/ou d'une PBH est indiquée lorsque la suspicion d'AVB est faible, notamment en cas de selles partiellement décolorées (27).

4 PRONOSTIC

Le pronostic des enfants atteints d'AVB s'est amélioré grâce aux progrès de la prise en charge médicale pré, per- et post-transplantation hépatique, notamment sur les plans nutritionnel, chirurgical, anesthésique et réanimatoire. Les données les plus récentes de l'observatoire français de l'AVB (1986-2015) retrouvent une survie à 5 ans de 87%, et à 30 ans de 76 % (7).

4.1 FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MALADIE

Plusieurs facteurs pronostiques de la survie avec foie natif ont été identifiés. Certains sont liés aux caractéristiques de la maladie (et ne peuvent pas être modifiés) :

- **Existence d'autres malformations associées à l'AVB, entrant ou pas dans le cadre du syndrome de polysplénie, telles qu'une cardiopathie (53);**
- **Présence d'un syndrome de polysplénie (5,24), associée à un moins bon pronostic ;**
- **Type anatomique et lésions histologiques du reliquat biliaire extra-hépatique (23,24,54);**
- **Importance de la fibrose hépatique et pression portale au moment de l'intervention de Kasai (55–57).**

4.2 FACTEURS PRONOSTIQUES LIÉS À LA PRISE EN CHARGE

D'autres facteurs pronostiques, liés à la prise en charge, sont susceptibles d'améliorations :

- **Âge à l'intervention de Kasai (24) ;**
- **Expérience du centre traitant dans la prise en charge de tels enfants (12,24) ;**
- **Réalisation de la chirurgie de Kasai et de la transplantation hépatique dans le même centre (58,59) ;**
- **Précocité de la prise en charge en centre de transplantation (59,60) ;**
- **Accessibilité à la transplantation hépatique (disponibilité en greffons hépatiques pédiatriques, partage, don vivant) (60,61).**

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 au moment du diagnostic. Ces enfants sont donc exposés aux complications générales des cirrhoses, en particulier l'HTP, à une majoration secondaire de la cholestase avec récurrence de l'ictère, à des cholangites bactériennes sur le montage d'hépato-porto-entérostomie, à une nécrose ischémique du foie et à une dénutrition. Certains rares cas d'hépatocarcinome ont été aussi décrits (62).

Une transplantation hépatique est souvent nécessaire au cours des deux premières années de vie en l'absence de rétablissement du flux biliaire, ou dans la seconde enfance voire à l'adolescence en cas de rétablissement partiel. Les données françaises les plus récentes montrent que 26 % des enfants ayant bénéficié d'une chirurgie de Kasai atteignent l'âge de 20 ans avec leur foie natif (7).

5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

5.1 OBJECTIFS

Le traitement actuel de l'AVB est essentiellement chirurgical et séquentiel (62,63). La chirurgie est toujours indispensable dans la prise en charge de l'AVB : elle comporte d'abord un traitement conservateur qui vise à restaurer aussi tôt que possible (dès J15 de vie si le cordon ombilical est cicatrisé) un flux biliaire vers l'intestin (intervention de Kasai), puis une transplantation hépatique en cas d'échec de la première intervention, ou en cas de complications de la cirrhose.

Divers traitements pharmacologiques ont été proposés pour faire suite à l'intervention de Kasai (cf. ci-dessous) : leur objectif est d'augmenter la cholérèse et/ou de diminuer les phénomènes inflammatoires au niveau des canaux biliaires intrahépatiques (car la cholangiopathie est de nature inflammatoire) et de la plaque hilaire (64).

Le traitement symptomatique de la cholestase associe l'apport de vitamines liposolubles, l'acide ursodésoxycholique (AUDC), le traitement d'un éventuel prurit (25).

Dans tous les cas, il est primordial de veiller à ce que l'état nutritionnel de l'enfant reste bon (62).

Enfin, l'enfant doit recevoir les vaccinations selon le calendrier habituel, notamment contre l'hépatite B, les méningocoques, le Papilloma virus (HPV), ainsi que les vaccins contre les hépatites A, le vaccin antigrippal, et contre le virus de la varicelle-zona. Les vaccins vivants sont classiquement contre-indiqués après la transplantation : ils doivent donc être réalisés avant, dans la mesure du possible.

Les objectifs et les moyens thérapeutiques sont identiques chez les enfants qui n'ont pas pu bénéficier de l'intervention de Kasai et qui évoluent vers une cholestase chronique puis une cirrhose biliaire. Même en cas de succès de l'intervention de Kasai (normalisation de la bilirubine sérique), les mêmes modalités de prise en charge peuvent être nécessaires selon le degré de cholestase résiduelle et les complications.

5.2 TRAITEMENT CHIRURGICAL INITIAL : L'INTERVENTION DE KASAI

Cette intervention doit être réalisée au sein d'un service de chirurgie pédiatrique expérimenté dans la prise en charge de l'AVB, au mieux dans un service de transplantation hépatique pédiatrique (12,24,59,60).

Le dossier doit être préalablement discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) médico-radio-chirurgicale. La présence éventuelle d'éléments du syndrome de polysplénie doit toujours être recherchée.

Si le diagnostic est évoqué en période prénatale (absence de visualisation de la vésicule biliaire, identification d'une formation kystique de l'aire hépatique, éléments du syndrome de polysplénie, hétérotaxie, lors des échographies anténatales) une consultation spécialisée avec un hépatologue pédiatre et/ou un chirurgien hépatobiliaire pédiatre spécialisé est souhaitable dès la période anténatale. Une évaluation médicale post-natale précoce (au plus tard à 15 jours de vie, en gardant en tête que la décoloration des selles peut survenir au-delà du 15^e jour de vie en particulier en cas de naissance prématuré) visant à dépister une cholestase (ictère, taux de bilirubine conjuguée), à contrôler la couleur des selles et à contrôler les anomalies radiologiques identifiées en période prénatale doit être effectuée idéalement par un hépatologue pédiatre spécialisé. En cas de confirmation de la suspicion d'AVB et après avoir éliminé les diagnostics différentiels, l'exploration chirurgicale et si indiquée, l'intervention de Kasai, doivent être pratiquées après la fin de la cicatrisation ombilicale (souvent après 15 jours de vie), du fait du risque infectieux post-chirurgical, et idéalement avant 30 jours de vie (5).

En l'absence de suspicion anténatale ou en cas d'échec de la mise en place du suivi post-natal, l'opération de Kasai doit être réalisée au plus vite après une évaluation urgente au sein d'une équipe médico-chirurgicale experte. En cas d'identification tardive de la cholestase et de retard à la suspicion d'atrésie des voies biliaires, l'expertise médico-chirurgicale en centre expert est impérative pour évaluer le degré d'hypertension portale et la faisabilité de l'opération de Kasai. Cette prise en charge au sein d'une équipe experte, idéalement un centre de transplantation hépatique pédiatrique, peut conduire à une décision peropératoire de réalisation ou non de l'opération de Kasai et permet de limiter sa morbidité périopératoire. L'opération de Kasai même réalisée tardivement (>3 mois de vie) peut offrir une survie avec foie natif

prolongée (65,66). De fait, la décision de ne pas réaliser d'opération de Kasai du fait d'une maladie déjà trop évoluée doit faire l'objet d'une discussion en RCP avec un centre expert de transplantation hépatique pédiatrique. Si la décision est prise de ne pas effectuer d'opération de Kasai, une transplantation hépatique sera de fait proposée d'emblée (67).

La coeliochirurgie n'est pas recommandée pour l'intervention de Kasai en l'absence de certitude sur un taux de succès équivalent à celui de la laparotomie (68).

5.2.1 Déroulement

L'intervention confirme le diagnostic d'AVB par inspection du foie et des voies biliaires extrahépatiques : dans la plupart des cas (AVB de type 4, atrésie extrahépatique complète), le diagnostic est évident avec un foie cholestatique (vert) plus ou moins fibreux, voire cirrhotique, et une vésicule biliaire réduite à l'état d'un cordon fibreux. Si la vésicule contient du liquide, la couleur de ce liquide (sécrétions épithéliales incolores) est relevée et une cholangiographie per-opératoire est réalisée. La présence de bile dans la vésicule biliaire d'une part et un cholangiogramme montrant à la fois une opacification des voies biliaires intrahépatiques et du tube digestif éliminent une atrésie des voies biliaires et doivent faire surseoir à l'opération de Kasai.

Les éléments du syndrome de polysplénie sont systématiquement recherchés, ainsi que d'autres anomalies intra-abdominales (diverticule de Meckel notamment). La pression portale peut être mesurée par la veine ombilicale et une biopsie hépatique est réalisée en fin d'intervention.

L'intervention de Kasai (hépato-porto-entérostomie dans la majorité des cas) est pratiquée après confirmation de la suspicion d'AVB par l'examen macroscopique et la cholangiographie per-opératoire si elle est réalisable. Le reliquat biliaire excisé est orienté avec un schéma explicatif afin de permettre une analyse histologique étagée. Plusieurs variantes techniques de l'intervention de Kasai peuvent être pratiquées, selon l'anatomie du reliquat biliaire (AVB type 1 : cholécysto-entérostomie, ou hépato-entérostomie ; AVB type 2 : kysto-entérostomie [sous conditions] ; AVB type 3 : hépato-porto-cholécystostomie, si la cholangiographie montre un passage dans le duodénum sans passage intra hépatique) (63). Les aspects techniques de cette intervention experte sont détaillés en [Annexe 5](#).

Lorsque l'intervention de Kasai permet de rétablir un flux biliaire vers l'intestin, les selles se recolorent (teinte jaune ou verte) et l'ictère régresse progressivement. Ceci peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'évolution de la cirrhose biliaire est stoppée ou notablement ralentie et des survies avec le foie natif ont été rapportées jusqu'à l'âge adulte (7).

L'antibioprophylaxie peropératoire couvre les germes digestifs et dépend des pratiques locales. Elle associe généralement la pipéracilline-tazobactam et un aminoside (69).

5.3 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA CHOLESTASE

Un traitement symptomatique de la cholestase doit être prescrit : apport de vitamines liposolubles, AUDC, traitement d'un éventuel prurit (25).

5.3.1 Vitamines liposolubles

Comme cela a déjà été souligné, il faut systématiquement pratiquer une injection parentérale urgente de vitamine K (10 mg quel que soit le poids de l'enfant) dès que le diagnostic de cholestase est posé afin de prévenir le risque de syndrome hémorragique, notamment d'hémorragie intracrânienne.

Plus tard au cours de l'évolution, si l'enfant présente un ictère cholestatique chronique (bilirubine totale sanguine > 60 $\mu\text{mol/L}$), il est proposé d'appliquer le protocole suivant pour administrer les vitamines liposolubles :

- **Vitamine D injectable : 200 000 UI par voie IM tous les 3 mois ;**
- **Vitamine A injectable : 50 000 UI en IM tous les mois ;**
- **Vitamine K injectable en solution micellaire mixte (10 mg/1 ml), en intraveineuse (IV) ou IM, avec plusieurs schémas possibles :**
 - **10 mg en IM ou IV, notamment si réalisation d'un bilan biologique concomitant ;**
 - **Alternier 20 mg per os et 10 mg IM par périodes de 15 jours (la vitamine K étant injectée en IM en même temps que la vitamine A, une fois par mois) ;**
 - **Ou 20 mg per os tous les 15 jours voire 10 mg per os par semaine ;**

- **Vitamine E buvable : tocofersolan (D-alpha-tocophérol ; Vedrop^{®1}) : 50 mg/ml (75 UI/ml : 0,35 ml/kg/jour, en adaptant la dose de vitamine E en fonction du rapport vitamine E sérique/cholestérol + triglycérides (70).**

Si la concentration de bilirubine totale est inférieure à 60 µmol/L, le traitement associe :

- **Uvestérol vitamine A.D.E.C[®] : 1 à 2 ml/jour per os (médicament en restriction temporaire d'utilisation) ;**
- **Vitamine K solution buvable et injectable micelles mixtes (10 mg / 1 ml) à la dose de 20 mg per os tous les 15 jours.**

Récemment, une supplémentation multi-vitaminique orale est disponible en France, en tant que denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS) : DEKAs Essential^{®2}. Une supplémentation orale en vitamine E existe aussi : DEKAs AquaE[®]. L'utilisation précise dans ce type d'indication de cette forme de supplémentation est en cours d'évaluation. Cette solution n'est pas un médicament, mais un supplément nutritionnel.

Quelles que soient les modalités des supplémentations, les concentrations sanguines des vitamines liposolubles A, D et E doivent être contrôlées régulièrement, ainsi que le taux de prothrombine. Le schéma de supplémentation vitaminique peut ainsi être adapté individuellement selon les résultats de ces dosages.

5.3.2 Acide ursodésoxycholique

Pour tenter d'améliorer la cholestase, un traitement par l'AUDC (comprimés à 250 et à 500 mg, gélules à 200 mg ou, chez les jeunes enfants, de préférence Ursofalk^{®3} suspension à 250 mg/5 ml en autorisation d'accès compassionnel (ex-ATU de cohorte) peut être administré à la dose de 600 mg/m² de surface corporelle et par jour,

¹ Laboratoires ORPHAN EUROPE, 92000 Nanterre.

² Laboratoire Callion Pharma, Jonesborough, TN 37659, États-Unis.

³ Inresa Medical, 68870 Bartenheim.

idéalement réparti en deux prises. Les doses doivent être régulièrement adaptées au poids.

Ce traitement n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans l'AVB. Néanmoins l'administration d'AUDC en cas de rétablissement du flux biliaire (période qui suit l'intervention de Kasai et en cas de succès même partiel de l'intervention au long cours) recueille le consensus de la communauté médicale pour améliorer la cholérèse, pour son action immuno-modulatrice et globalement hépatoprotectrice (64,69). Son utilisation en cas d'échec de l'intervention de Kasai est plus controversée puisque le flux biliaire n'est pas rétabli.

5.3.3 Prurit

En cas de prurit, un traitement par la rifampicine doit être proposé à la dose initiale de 5 mg/kg/jour. Cette dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale de 20 mg/kg/jour par paliers. En cas de prurit rebelle, d'autres traitements médicaux ou chirurgicaux peuvent être discutés au cas par cas (71), mais cette situation est exceptionnelle chez les enfants atteints d'AVB.

5.4 AUTRES TRAITEMENTS

Des traitements adjuvants ont été étudiés et sont parfois utilisés par certaines équipes, bien qu'ils n'aient pas fait la preuve de leur efficacité (64,69,72). De nouveaux traitements sont également en cours d'évaluation.

Tableau 4. Autres thérapeutiques proposées dans le traitement de l'AVB	
Traitement	Commentaires
Corticothérapie	Bien que préconisée par de nombreux auteurs, dont Kasai lui-même (73,74), la corticothérapie reste controversée, car son bénéfice en termes de pronostic de l'AVB à long terme n'a pas été clairement démontré, alors qu'elle pourrait augmenter le risque de cholangite sévère postopératoire (75).
Immunoglobulines IV	Les immunoglobulines IV n'ont pas fait la preuve de leur efficacité pour améliorer le succès de la chirurgie de Kasai (76).
Antibioprophylaxie	Certaines équipes utilisent une antibioprophylaxie orale dans les suites de la chirurgie de Kasai, parfois associée à la corticothérapie, mais il existe peu d'études et leurs résultats sont contradictoires (77).
Probiotiques	Leur efficacité dans cette indication doit être évaluée (78).
Antiviraux anti-CMV	Certaines équipes associent un traitement anti-CMV en cas d'infection néonatale à CMV concomitante sans avoir clairement démontré le bénéfice en terme de pronostic au long cours (79).
Inhibiteurs des transporteurs iléaux des acides biliaires	De nouvelles molécules existent dans le traitement du prurit cholestatique, les inhibiteurs de l'ASBT. Deux études contrôlées randomisées contre placebo évaluant la tolérance et l'efficacité de ces molécules dans l'AVB sont en cours pour l'une et récemment terminé pour l'autre (Clinical Trials : NCT04524390, NCT04336722). La première étude concernait le maralixibat et avait comme critère de jugement principal le taux de bilirubine 6 mois après l'opération de Kasai. À l'issue de l'étude, ce critère de jugement principal n'a pas été atteint, mais les détails de l'étude ne sont pas encore publiés. L'autre étude concerne l'odevixibat et a pour critère de jugement principal la survie avec foie natif deux ans après l'opération de Kasai. Ses résultats devraient être disponibles dans les deux prochaines années.

ASBT : apical sodium-dependent bile salt transporter ; AVB : atresie des voies biliaires ; CMV : cytomegalovirus ;

D'autres traitements adjuvants sont parfois évoqués tels que l'acide obéticholique, des herbes chinoises, le phénobarbital, la cholestyramine, mais aucun n'a fait la preuve de son efficacité.

5.5 TRAITEMENT DIETETIQUE

5.5.1 Nutrition au cours des cholestases chroniques

La cholestase entraîne une diminution de la concentration d'acides biliaires dans la lumière intestinale ce qui a pour conséquence une malabsorption des graisses alimentaires (triglycérides à chaîne longue, acides gras essentiels) et des vitamines liposolubles A, D, E et K. La cirrhose, conséquence de la plupart des cholestases chroniques, est responsable d'un état d'hypercatabolisme qui entraîne une augmentation des besoins énergétiques ainsi que des difficultés d'alimentation (perte de l'appétit, sensation de plénitude gastrique en raison de l'organomégalie).

Les patients atteints d'AVB sont donc à risque élevé de dénutrition, ce qui peut accélérer la dégradation hépatique (36). Enfin et surtout il est bien montré que l'état nutritionnel influence la morbi-mortalité de la transplantation hépatique de l'enfant, en particulier atteint d'AVB (80). La restauration et le maintien d'un bon état nutritionnel sont donc des enjeux majeurs de la prise en charge des patients atteints d'AVB, particulièrement en cas d'indication de transplantation hépatique. Chez les enfants en échec de Kasai, le suivi nutritionnel doit être rapproché et l'instauration d'une nutrition entérale par sonde nasogastrique doit être précoce. La plupart des équipes contre-indiquent la gastrostomie qui risque d'induire des varices péristomiales liées aux dérivations porto-systémiques induites entre l'estomac et la paroi abdominale). Le recours à la nutrition parentérale est réservé aux échec ou intolérance de la nutrition entérale (ascite, vomissement...).

L'implication d'un-e diététicien-ne spécialisé-e dans la prise en charge nutritionnelle des enfants atteints d'AVB est donc essentielle. Les troubles de l'oralité étant fréquents chez ces patients, en particulier en cas de recours à une nutrition entérale, une évaluation et si nécessaire un suivi spécialisé (orthophonie, psychomotricité) doivent être proposés.

L'évaluation clinique de l'état nutritionnel des enfants atteints d'AVB repose sur la mesure du rapport périmètre brachial/périmètre céphalique (PB/PC ; en cm) jusqu'à l'âge de 3-4 ans. Un rapport $< 0,30$ est considéré comme insuffisant et un rapport $< 0,27$ reflète une dénutrition. La mesure du pli tricipital pourrait être utile à partir de l'âge de 3 ans, mais est peu utilisée en pratique. La surveillance de la croissance staturo-

pondérale est donc capitale. Cependant, chez certains enfants, le poids peut être faussement augmenté du fait de l'organomégalie, d'une ascite et/ou d'œdèmes. De fait, ce paramètre est à interpréter avec prudence.

La surveillance de l'état nutritionnel et de la croissance staturo-pondérale constitue un aspect majeur de la prise en charge des patients atteints d'AVB. Les modalités de l'assistance nutritionnelle doivent être régulièrement adaptées à l'évolution de l'état nutritionnel et de la croissance, à la sévérité de la maladie hépatique et de ses complications. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'assistance nutritionnelle est donc un aspect majeur de la prise en charge de ces patients. L'histoire naturelle de l'AVB est dans la grande majorité des cas marquée par une aggravation de la cholestase et l'émergence d'une HTP et de ses complications. Il est critique de ne pas prendre de retard dans la mise en place de l'assistance nutritionnelle (cf. arbre décisionnel en [Annexe 6](#)).

Pour permettre une croissance satisfaisante, une alimentation adaptée à la cholestase doit être prescrite ; le régime doit être hyperénergétique, enrichi en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) et pauvre en sodium. Cela nécessite la prescription de denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (DADFMS) adaptées aux besoins de l'enfant (cf. [Annexe 7](#)).

Chez les enfants en situation d'échec de l'intervention de Kasai, et donc candidats à une transplantation hépatique dès les premières années de vie, il est très souvent nécessaire de recourir à une alimentation entérale par sonde nasogastrique, voire dans de rares cas à une nutrition parentérale.

Une attention particulière doit être accordée à la minéralisation osseuse, compte tenu de la prévalence de l'ostéopénie et du risque accru de fractures dès les premiers mois de vie chez les patients cholestatiques, en monitorant le bilan phosphocalcique et en supplémentant correctement les patients en vitamine D (36,81).

5.5.2 Nutrition au cours de l'hypertension portale

L'HTP retentit sur l'état nutritionnel et métabolique par ses complications, telles que l'entéropathie exsudative ou l'encéphalopathie hépatique (36). La prise en charge diététique vise des apports énergétiques normaux en rapport avec les apports conseillés pour l'âge.

5.5.2.1 Entéropathie exsudative

L'entéropathie exsudative est à l'origine de la perte digestive de protéines, en particulier d'albumine, de lipides, de lymphocytes et d'immunoglobulines, et se manifeste par une diarrhée, des douleurs abdominales, une hypoalbuminémie chronique.

En présence d'une entéropathie exsudative, il faut recommander un régime dit « de contrôle des graisses et du sel », composé d'aliments pauvres en triglycérides à chaînes longues (TCL), enrichi en TCM, et contrôlé en apports de sodium (ascite), soit :

- **Suppression des aliments riches en graisses (produits laitiers au-delà de 20 % de matières grasses, poissons et viandes gras, produits manufacturés gras) et remplacement des matières grasses classiques (beurre et huiles diverses), par l'huile TCM ou Liquigen®⁴ chez le nourrisson ;**
- **Suppression des aliments riches en sel : charcuteries, fromages, chips, fruits oléagineux salés (cacahuètes, pistaches, etc.), viennoiseries, etc. ;**
- **Absence de sel ajouté à l'alimentation.**

Les aliments doivent être cuits sans matière grasse, à l'eau ou au court-bouillon, vapeur, grill, four, etc. Penser à assaisonner avec aromates, épices et jus de citron, légumes aromatiques.

⁴ Nutricia Nutrition Clinique, 92500 Rueil-Malmaison.

5.5.2.2 Encéphalopathie hépatique

Elle est la conséquence d'un shunt vasculaire du flux portal vers le système cave sans passage par le foie, avec défaut de filtration de substances d'origine digestive, associée à une insuffisance hépatocellulaire. Elle se caractérise biologiquement par une hyperammoniémie chronique et, au plan clinique, par des manifestations neurologiques, à type de troubles du comportement, inversion du rythme nycthémeral, voire confusion puis coma. Elle peut donc justifier un régime hypoprotidique, voire l'adjonction d'un traitement hypoammoniémiant à la prise en charge nutritionnelle spécifique.

Le régime doit être contrôlé en protéines (du fait d'une hyperammoniémie) et adapté au poids corporel, à raison de 1 à 1,5 g de protéines par kilo de poids et par jour (ajustement en fonction de l'ammoniémie et du relevé d'ingesta protéique).

En pratique, il faut :

- **Restreindre ou supprimer les aliments à haute teneur en protéines, animales ou végétales (protéines > 5 %) : viandes, poissons, œufs, produits laitiers les plus riches en protéines, notamment fromages à pâtes cuites, produits céréaliers ;**
- **Fournir des listes d'aliments avec des équivalences protéiques, si possible avec des unités faciles à utiliser ou des repères quantitatifs, accompagnés d'un éclairage sur la lecture des étiquettes des produits manufacturés ;**
- **Répartir, dans la mesure du possible, la ration protéique en parts égales à chaque repas.**

5.6 VACCINATIONS

Toutes les vaccinations habituelles sont recommandées et une attention spéciale est accordée aux vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A, les pneumocoques, les méningocoques, et les papillomavirus humains (82).

Chez les enfants atteints d'AVB avec un syndrome de polysplénie, il existe un risque d'infection invasive à germes encapsulés (pneumocoques, méningocoques) : outre la vaccination précoce contre les pneumocoques et les méningocoques, une antibioprophylaxie par Oracilline® est indispensable (83). Chez les enfants plus âgés,

à jour des vaccinations anti-pneumococciques, on peut discuter de l'arrêt de cette antibioprophylaxie par Oracilline® au profit d'une antibiothérapie par amoxicilline en cas de fièvre, assortie d'une consultation médicale urgente.

La vaccination antigrippale annuelle est recommandée pour les patients ayant une cirrhose biliaire secondaire à l'AVB, a fortiori si l'enfant est inscrit sur liste de transplantation hépatique. En cas de projet de transplantation, la vaccination par les vaccins vivants atténués (Rougeole – Oreillons – Rubéole, et Varicelle) doit être réalisée en amont en accord avec l'équipe de transplantation.

La version actualisée du calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales est accessible sur le site du ministère de la Santé et de la Prévention (<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>).

5.7 TRANSPLANTATION HEPATIQUE

En cas d'échec de rétablissement du flux biliaire vers l'intestin, la cirrhose biliaire continue d'évoluer et une transplantation hépatique devient nécessaire. L'AVB représente un tiers des indications de greffe du foie chez l'enfant en France, c'est donc la première cause de transplantation hépatique chez l'enfant (84).

En cas d'échec immédiat de l'intervention de Kasai, la transplantation est réalisée habituellement avant l'âge de 3 ans, mais peut parfois être nécessaire plus tôt (dès 6 mois de vie), en cas de cirrhose rapidement évolutive. Certains scores sont utilisés pour prédire la survie avec foie natif (80,85,86).

En cas de succès initial de l'intervention de Kasai, la transplantation peut être nécessaire plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte, soit en raison de la récurrence de l'ictère (échec secondaire de l'intervention de Kasai), soit en raison de complications de la cirrhose et de l'hypertension portale, malgré la régression de l'ictère (**Tableau 5**).

La survie des patients 5 à 10, voire 20 ans après transplantation du foie pour AVB dépasse actuellement 80 % (7,87).

Dans la plupart des cas, la qualité de vie des enfants transplantés est proche de la normale, tant pour la croissance staturo-pondérale que pour leur développement

physique, intellectuel, et leur fécondité ultérieure (88,89). Cependant, les hospitalisations fréquentes dans les premières années de la vie peuvent avoir un impact sur la santé psychique des patients et de leur entourage (troubles anxieux, attentionnels...).

Tableau 5. Principales indications d'évaluation en centre de transplantation hépatique pédiatrique dans l'atrésie des voies biliaires.

Échec de la chirurgie de Kasai

- Echec primaire : absence précoce de flux biliaire
- Echec secondaire : récurrence de l'ictère

Diagnostic tardif d'atrésie des voies biliaires

Cholangites bactériennes

- Récurrentes malgré antibiothérapie appropriée, organismes multi-résistants, sepsis menaçant le pronostic vital, hospitalisations répétées altérant la qualité de vie

Complications de la cirrhose et de l'hypertension portale

- Insuffisance hépatique
- Hémorragie digestive
- Ascite importante et infection de liquide d'ascite
- Thrombopénie symptomatique
- Encéphalopathie hépatique chronique
- Syndrome hépato-pulmonaire et hypertension porto-pulmonaire
- Syndrome hépatorénal
- Nodule hépatique suspect de dysplasie ou de carcinome hépatocellulaire

Complications de la cholestase

- Prurit réfractaire
- Altération importante de l'état nutritionnel (retard de croissance nécessitant un support nutritionnel invasif, retentissement sur le métabolisme osseux avec fractures)

5.8 EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à permettre au patient d'acquérir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux le vécu et la prise en charge de sa maladie. Il s'agit d'une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage portant sur la pathologie et ses conséquences, sur les traitements et les éventuels effets indésirables.

Les symptômes invalidants, la complexité de la prise en charge, l'association à d'autres manifestations, et les effets indésirables des traitements peuvent souligner l'intérêt d'un programme d'ETP.

Ces programmes d'ETP sont variables d'un centre à l'autre, il est nécessaire de se renseigner auprès de son médecin spécialiste.

6 SUIVI ET COMPLICATIONS EVOLUTIVES

6.1 OBJECTIFS ET MODALITES DE SUIVI HABITUEL

Les patients atteints d'AVB doivent bénéficier d'un suivi spécialisé en hépatologie pédiatrique ou par un pédiatre avisé, en collaboration avec un(e) diététicien(ne), des radiologues pour :

- **Surveiller la prise du poids et l'état nutritionnel ;**
- **Dépister et traiter les complications (cf. ci-dessous) ;**
- **Vérifier la compliance et l'adhésion des parents et de l'enfant au projet thérapeutique ;**
- **Décider le moment d'une éventuelle inscription sur la liste d'attente pour une transplantation hépatique.**

Pendant la première année après l'intervention de Kasai, une consultation initialement mensuelle est recommandée, puis les consultations peuvent être espacées en fonction de l'évolution. Le suivi reste rapproché tous les 1 à 2 mois en cas de projet de transplantation hépatique, et peut être espacé jusqu'à 1 à 2 fois par an en cas de succès de l'intervention de Kasai. Les patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie de Kasai, doivent être pris en charge comme les enfants en échec de cette chirurgie.

Le bilan de suivi habituel inclut :

- **Au plan clinique :** examen clinique complet, comportant notamment l'évaluation de la croissance staturo-pondérale et de l'état nutritionnel (PB/PC jusqu'à l'âge de 3 ans), la recherche de signes d'HTP et d'insuffisance hépatocellulaire (ascite, hépato-splénomégalie, encéphalopathie hépatique), et de leurs complications (dont saturation pulsée en oxygène [SpO₂] couché/debout, cf. ci-dessous) ;
- **Au plan biologique :** numération-formule sanguine, bilan d'hémostase complet (TP, facteur V, autres facteurs de coagulation, fibrinogène), bilan hépatique (transaminases, GGT, bilirubine, acides biliaires), ionogramme sanguin, urée, créatinine, albuminémie, alpha-fœtoprotéine, vitamines liposolubles A, D, E, cholestérolémie ;
- **Échographie-Doppler abdominale** pour évaluer l'apparition des cavités biliaires (cf. ci-dessous), dépister et diagnostiquer l'HTP et ses complications (ascite, splénomégalie, voies de dérivations porto-systémiques, calcul de l'index de résistance artériel), rechercher des nodules hépatiques;
- **La mesure itérative par élastométrie hépatique et splénique** peut être utile pour apprécier l'évolution de la fibrose hépatique et de l'HTP. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour émettre des recommandations sur leur usage en routine ;
- **SpO₂ debout et couchée**, pour dépister un syndrome hépato-pulmonaire (shunt intrapulmonaire) à prendre à chaque consultation et/ou scintigraphie pulmonaire en fonction de la suspicion de shunt ;
- **Echocardiographie** pour dépister une hypertension porto pulmonaire, à faire une fois par an en cas d'HTP ;
- **FOGD** : à faire pour dépister et traiter de façon préventive d'éventuelles varices œsogastriques en cas d'HTP et à répéter en fonction de l'évolution.

Les parents doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement si l'enfant présente tout ou partie des signes suivants :

- **Fièvre > 38°C ;**
- **Décoloration soudaine des selles ;**
- **Vomissements importants ;**
- **Hématémèse, melæna ;**
- **Augmentation rapide de la taille de l'abdomen ou prise de poids importante.**
- **Majoration rapide ou récurrence de l'ictère**

6.2 COMPLICATIONS EVOLUTIVES

Des complications évolutives peuvent survenir, même en cas de succès initial de l'intervention de Kasai.

6.2.1 Cholangite aiguë bactérienne

Le contact direct entre le contenu de l'intestin et les voies biliaires intrahépatiques dystrophiques peut être à l'origine d'une cholangite aiguë bactérienne, en particulier au cours des premières semaines ou mois qui suivent l'intervention de Kasai (type hépato-porto-entérostomie ou kysto-jéjunostomie) (25,62). Une cholangite bactérienne est suspectée chez près de trois quarts de ces patients, mais elle est documentée sur le plan bactériologique dans seulement un tiers des suspicions (90). Cette infection peut être sévère, voire fulminante (choc septique).

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques (90) :

- **Des signes cliniques évocateurs de sepsis (fièvre, hypothermie, hémodynamique instable, altération de l'état général, trouble de la conscience),**
- **Une réaggravation de l'ictère et des selles décolorées,**
- **Des douleurs abdominales, notamment à la palpation du foie.**

Les examens complémentaires confirment le diagnostic en montrant :

- **Une aggravation de la cholestase biologique avec syndrome inflammatoire biologique ;**
- **Des hémocultures prélevées dans la mesure du possible avant le début du traitement antibiotique, positives dans 30-50 % des cas) (90,91) ;**
- **À l'échographie abdominale, une augmentation des signes d'HTP, voire une ascite (qu'il faut si possible ponctionner dans un but bactériologique).**

Si les hémocultures sont positives, le diagnostic de cholangite est très probable. Si aucun germe n'est mis en évidence, on peut discuter au cas par cas une ponction de cavité biliaire ou une PBH à visée bactériologique et histologique : bien que rarement pratiquée, cette dernière confirme histologiquement le diagnostic de cholangite. De nouvelles techniques de biologie moléculaire pourraient permettre d'identifier les

germes impliqués (NGS microbiologique), mais elles ne sont pas encore disponibles en routine dans tous les centres.

Les principaux germes impliqués sont de type *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* (91). On identifie parfois plusieurs germes associés.

Le traitement, urgent, repose sur des mesures de réanimation non spécifiques et une antibiothérapie IV utilisant en première intention une association à large spectre (ex. pipéracilline/tazobactam $\pm$ amikacine), ultérieurement adaptée aux résultats des prélèvements bactériologiques. En l'absence de germe identifié, le choix de l'antibiothérapie peut aussi tenir compte du germe impliqué dans une cholangite antérieure, et des données bactériologiques locales (CLIN, service transversal d'infectiologie). L'antibiothérapie est idéalement prolongée pendant 21 jours (l'aminoside étant arrêté après trois jours). La durée minimale de traitement par voie IV est de l'ordre de 10 à 15 jours.

Si la voie d'abord veineuse pose problème, la pose d'une voie veineuse centrale doit être discutée. Un relais par la ciprofloxacine orale peut être discuté au cas par cas si l'infection est bien contrôlée et que la durée d'antibiothérapie IV a été suffisante (minimum 7-10 jours) (mais ce traitement ne bénéficie pas d'une AMM chez l'enfant).

Devant des cholangites récidivantes et/ou tardives, il faut rechercher une cause favorisante, éventuellement chirurgicale : reflux dans une anse en Y trop courte ou antipéristaltique, torsion de l'anse en Y ou bride chirurgicale, cavité biliaire intrahépatique.

En cas de doute sur l'existence d'une cholangite aiguë bactérienne, il faut débiter le traitement antibiotique IV puis l'arrêter après 48 à 72 heures en l'absence d'arguments cliniques, biologiques et bactériologiques (hémocultures négatives).

Les formes récidivantes, ou une cholangite chronique latente peuvent exceptionnellement faire discuter une antibioprophylaxie prolongée pendant plusieurs mois.

6.2.2 Cavités biliaires intrahépatiques

Des cavités biliaires intrahépatiques volumineuses peuvent se développer plusieurs mois ou années après l'intervention de Kasai (62,92), même en cas de régression complète de l'ictère. Ces cavités peuvent s'infecter et/ou comprimer la veine porte et, exceptionnellement, une ponction à visée bactériologique peut être discutée. En cas de surinfection chronique de ces cavités ou de cholangite chronique, une transplantation hépatique pourra être discutée, malgré le succès de la chirurgie de Kasai.

6.2.3 Hypertension portale

L'HTP survient chez au moins deux tiers des enfants après l'intervention de Kasai, même après régression de la cholestase (25,62).

Les complications de l'HTP sont l'hémorragie digestive par rupture de varices œsogastriques ou gastropathie d'HTP, l'ascite, le syndrome hépato-pulmonaire, l'hypertension porto-pulmonaire, l'encéphalopathie hépatique chronique. L'HTP peut aussi contribuer à la nécrose ischémique du foie.

En cas d'HTP, il faut contre-indiquer de principe tous les médicaments contenant de l'aspirine et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La liste de ces médicaments est à remettre aux parents.

La pression portale, quand elle est mesurée au moment de l'intervention de Kasai, est corrélée aux chances de disparition de l'ictère et au risque de développer une HTP menaçante, même en cas de normalisation de la bilirubine (55).

Dans le cadre d'une stratégie de prophylaxie primaire de l'hémorragie digestive par rupture de varices, qui s'est imposée en France et en Europe, il est convenu de dépister l'existence de varices à haut risque de saignement par une endoscopie digestive haute, ou parfois vidéocapsule œsophagienne chez les grands enfants (93). Les localisations les plus fréquentes des varices sont l'œsophage, l'estomac, l'anse en Y et le rectum. Les varices à haut risque sont les varices à partir de grade II avec signes rouges ou III, et les varices sous-cardiales. Le traitement de référence de cette prophylaxie primaire est la ligature élastique des varices œsophagiennes, qui est le plus souvent possible au-delà d'un poids de 10 kg. Plus rarement, une prophylaxie

primaire par sclérothérapie peut être discutée, et relève dans ce cas d'une prise en charge en centre expert.

L'âge pour réaliser une première endoscopie de dépistage diffère selon le succès ou l'échec de l'intervention de Kasai. Il n'y a pas de critères clinique, biologique et radiologique fermes qui permettent de décider de l'âge de réalisation de la première endoscopie. Pour les enfants en situation d'échec de la chirurgie de Kasai, la réalisation de cette première endoscopie est à discuter entre les âges de 6 et 18 mois, et dépend de la gravité de l'HTP et du projet éventuel de transplantation hépatique à court terme. En cas de succès de l'opération de Kasai, la décision de réaliser cette première endoscopie doit reposer sur les signes cliniques, biologiques et radiologiques de cirrhose et d'HTP (splénomégalie, thrombopénie, bilirubine et acides biliaires sériques, dérivation porto-systémique, ascite, élastométries hépatique et splénique) (93,94).

Exceptionnellement, en cas d'HTP réfractaire au traitement prophylactique ou nécessitant des ligatures endoscopiques fréquentes, une dérivation porto-systémique (chirurgicale ou radiologique) peut être discutée (95). De façon exceptionnelle aussi, l'hypersplénisme peut être traité par embolisation artérielle de la rate ou splénectomie partielle chirurgicale. Dans ces situations, le centre expert évaluera l'intérêt de réalisation de ces procédures.

En cas d'échec de rétablissement du flux biliaire par l'intervention de Kasai, l'HTP est traitée par la transplantation hépatique, mais elle peut nécessiter une sclérothérapie, des ligatures prophylactiques ou thérapeutiques des varices, voire une dérivation porto-systémique chirurgicale ou radiologique, dans l'attente de la greffe.

6.2.4 Hémorragie digestive

Une hémorragie digestive haute ou basse peut survenir par rupture de varices œsogastriques (voire le saignement d'une gastrite d'HTP) et/ou de varices intestinales.

Elle se manifeste cliniquement par une hématomèse, un melæna, des rectorragies, voire un choc hémorragique, selon l'origine et l'abondance du saignement. Dans le contexte de l'HTP, il faut aussi savoir évoquer un saignement digestif latent devant une anémie hypochrome et microcytaire en rapport avec une carence martiale.

La conduite à tenir en urgence est présentée en [Annexe 8](#).

La prévention des récurrences d'hémorragie s'intègre dans un programme de prophylaxie secondaire, reposant sur la réalisation d'endoscopies digestives interventionnelles de ligature et/ou sclérothérapie des varices œsophagiennes et/ou gastriques (96). Dans ces situations, un traitement au long cours par bêta-bloquants n'a pas fait la preuve de son efficacité chez les enfants atteints d'AVB (97). Aussi, un traitement par inhibiteur de la pompe à protons au long cours dans cette indication n'est pas indiqué en prévention de la rupture de varices œsogastriques. En cas de persistance d'hémorragies digestives menaçantes malgré le traitement endoscopique, l'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée, en priorité nationale.

6.2.5 Ascite

L'ascite s'accompagne fréquemment d'une hypoalbuminémie et signe souvent une progression de la cirrhose vers l'insuffisance hépatocellulaire. Elle est également favorisée par l'HTP.

Il est alors important d'éliminer une infection d'ascite (ponction exploratrice) ou une thrombose de la veine porte, rare dans l'AVB (échographie-Doppler abdominale).

La perte d'albumine est parfois secondaire à d'autres complications de la cirrhose et de l'HTP : glomérulopathie (recherche de protéinurie) ou entéropathie exsudative (mesure de la clairance de l'A1AT).

Le traitement de l'ascite repose sur une limitation des apports hydro-sodés, sur l'administration de perfusions d'albumine associées à l'administration orale de diurétiques (spironolactone, furosémide). Des perturbations électrolytiques (hyponatrémie et hyperkaliémie) induites par ces diurétiques doivent être dépistées et traitées.

En dehors d'une dyspnée importante liée au volume de l'abdomen, il n'est pas recommandé de faire des ponctions d'ascite évacuatrices, qui exposent à des modifications volémiques et à un risque de nécrose ischémique du foie, pouvant précipiter vers une transplantation en urgence.

6.2.6 Syndrome hépatopulmonaire et hypertension porto-pulmonaire

Des shunts artérioveineux pulmonaires ou une hypertension porto-pulmonaire (HTAP) peuvent survenir chez des patients porteurs de cirrhose biliaire secondaire à une AVB, même en cas de régression complète de l'ictère. Il est important de dépister ces complications qui ne régressent pas spontanément, et qui constituent donc des indications de transplantation hépatique. Ces complications pulmonaires ne sont pas spécifiques de l'AVB et peuvent être rencontrées en cas de cirrhoses d'autres origines, d'HTP pré-hépatique, ou de dérivations portosystémiques malformatives ou chirurgicales. Elles seraient dues à l'absence de détoxification par le foie de substances vasoactives d'origine intestinale, arrivant directement dans la vascularisation pulmonaire du fait des dérivations portosystémiques (62).

Les shunts artérioveineux pulmonaires sont responsables d'hypoxie, de cyanose, de dyspnée, d'hippocratisme digital. Ils sont plus fréquents, et parfois précoces, lorsqu'il existe un syndrome de polysplénie (98,99).

Le diagnostic est confirmé par scintigraphie pulmonaire de perfusion et par échographie cardiaque avec épreuve de contraste (test aux micro-bulles). Un syndrome hépato-pulmonaire sévère peut compliquer la prise en charge respiratoire de la transplantation hépatique, et diminuer les chances de survie post-transplantation.

L'HTAP provoque une dyspnée à l'effort, des malaises, voire une mort subite. Le diagnostic est confirmé par échographie cardiaque, et peut nécessiter un cathétérisme cardiaque. Une HTAP sévère peut constituer une contre-indication à la transplantation hépatique. C'est pour cette raison qu'il faut la dépister précocement et débiter un traitement médical, en lien avec des centres experts, pour la stabiliser ou la diminuer dans l'attente de la greffe hépatique.

La transplantation hépatique permet la régression des shunts pulmonaires (100) et de l'HTAP à son stade précoce (non fixé) (101).

Il est important de dépister régulièrement l'existence d'un shunt intrapulmonaire d'une part, par une mesure de la saturation du sang en oxygène (SpO_2) en position couchée puis debout à la recherche d'une orthodéoxie (diminution de la SpO_2 de 3 à 5 % en position debout) ou à l'effort, et par la scintigraphie pulmonaire, et l'HTAP d'autre part par une échographie cardiaque annuelle.

6.2.7 Nécrose ischémique aiguë du foie

Une nécrose ischémique aiguë du foie peut compliquer la cirrhose biliaire secondaire à l'AVB et peut être favorisée par une hémorragie digestive, une hypovolémie et/ou un sepsis (102).

Cette complication grave doit être suspectée chez un enfant porteur d'une cirrhose et présentant des douleurs abdominales et une hyperthermie, ainsi qu'une poussée de cytolyse hépatique et une apparition ou aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire. Même si certains enfants peuvent récupérer spontanément, une transplantation hépatique en priorité nationale doit être envisagée : l'enfant doit donc être transféré en urgence dans un centre de transplantation hépatique pédiatrique.

Les épisodes exposant à une hypovolémie doivent être rapidement pris en charge à titre préventif. Un enfant ayant un index de résistance artériel > 1 à l'échographie-Doppler hépatique est particulièrement exposé à ce type de complication.

6.2.8 Néoplasies

Le dépistage d'une tumeur hépatique doit être systématique tout au long du suivi prétransplantation de ces patients. Des cas d'hépatocarcinomes et de dysplasie de haut grade ont été rapportés chez ces patients, y compris dès les premières années de vie (62). Le dépistage repose sur une échographie hépatique annuelle et un dosage semestriel de l'alpha-fœtoprotéine sérique. Les lésions suspectes doivent être explorées par IRM et/ou échographie de contraste. Si la suspicion persiste, une biopsie de la lésion et/ou une transplantation hépatique doivent être discutées. En cas d'hépatocarcinome confirmé et dans une moindre mesure en cas de lésion dysplasique de haut grade, une transplantation hépatique est indiquée. Il est parfois possible de faire la découverte d'une lésion dysplasique ou d'un hépatocarcinome sur le foie natif après la transplantation.

Exceptionnellement, des hépatoblastomes et des cholangiocarcinomes ont été observés dans le foie cirrhotique de patients atteints d'AVB, pendant l'enfance ou à l'âge adulte (103,104).

7 ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE

7.1 AU STADE DU DIAGNOSTIC INITIAL CHEZ L'ENFANT

Les nécessités urgentes d'une prise en charge et d'une orientation vers des structures spécialisées des enfants atteints d'une AVB ont déjà été soulignées dans les chapitres correspondants. Cette règle est particulièrement importante en période néonatale, tout nouveau-né présentant une cholestase, a fortiori avec décoloration des selles, doit être adressé urgentement à un Centre de Référence ou de Compétence 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 impliqués

La prise en charge initiale d'un enfant atteint d'AVB est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par les centres de référence et de compétence des maladies rares, spécialisés dans cette pathologie.

Les praticiens impliqués relèvent des spécialités et professions suivantes :

- **Les pédiatres hépatologues, chirurgiens pédiatriques, anesthésistes et réanimateurs pédiatriques, néonatalogues, radiologues/échographistes pédiatriques;**
- **Le médecin traitant ;**
- **Les psychologues, psychomotricien(ne)s, orthophonistes, diététicien(ne)s, assistant(e)s social(e)s et tout autre personnel paramédical impliqué dans la prise en charge initiale de l'enfant ;**
- **Tout autre spécialiste dont l'avis est rendu nécessaire par le tableau clinique.**

7.1.1.1 Rôle des praticiens de premier recours

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

conservatoires et élaborera le diagnostic différentiel particulièrement complexe de ces situations.

Ainsi, un premier bilan doit être réalisé par tout praticien prenant en charge un nouveau-né qui reste ou devient ictérique à 14 jours ou au-delà. Ce bilan associe un examen clinique soigneux, attentif à la couleur des selles et des urines, un bilan biologique simple incluant le dosage de la bilirubine conjuguée et une échographie abdominale. En effet, la nature cholestatique de cet ictère doit être systématiquement suspectée et est confirmée par un taux de bilirubine conjuguée $> 17\mu\text{mol/L}$.

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 et 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.

7.1.2 Annonce du diagnostic

Concernant l'annonce, les points importants sont:

- **L'explication du diagnostic, ses conséquences et les grandes lignes de la prise en charge selon le niveau culturel et de compréhension du patient et de sa famille;**
- **L'impact psychologique de l'annonce doit être pris en compte;**
- **Une explication physiopathologique accessible;**
- **La possibilité de prise en charge au titre de l'ALD; Le patient peut être admis en ALD au titre de l'ALD 6 « Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses » ou au titre de l'ALD 28 pour la transplantation d'organe;**
- **L'accès aux informations (sites Internet, plaquettes d'information, carte d'urgence, association de patients).**

7.1.3 Carte d'urgence

Suite au diagnostic, une carte d'urgence AVB (cf. [annexe 9](#)) est remise au patient et à sa famille afin d'améliorer la coordination de leurs soins en situation d'urgence. Elles sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en charge et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, et synthétisent les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

7.1.4 Recours aux associations de patients

En raison du caractère chronique de l'AVB et de ses répercussions sur le quotidien et la qualité de vie, le recours aux associations de patients peut être envisagé pour ceux qui le souhaitent. L'AMFE (Association Maladies du Foie depuis l'Enfance) réunit des parents, des jeunes et des familles concernés par la maladie.

Les associations de patients comme l'AMFE sont des partenaires importants des centres hospitaliers de référence et de compétence, jouant un rôle précieux dans le parcours de santé du patient. Elles contribuent à l'amélioration des soins sur le territoire, au développement de la recherche médicale — notamment en soutenant et en participant au financement d'études — ainsi qu'à l'accompagnement des familles, y compris celles qui sont endeuillées.

Le site de l'AMFE, <https://amfe.fr/>, propose des informations utiles aux patients et aux soignants, renforçant ainsi le soutien qu'elle apporte à la communauté.

7.2 ORGANISER LA TRANSITION A L'ADOLESCENCE

Les patients atteints d'AVB doivent être suivis au plan médical et chirurgical 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 (89).

Un groupe de travail du collectif « FILFOIE » (Filière de Santé Maladies Rares du foie de l'adulte et de l'enfant) a réfléchi aux conditions visant à optimiser ce passage de témoin qui interviendra pendant la période délicate de l'adolescence et a proposé en 2016 un ensemble de recommandations pratiques visant à optimiser la transition d'un service pédiatrique à un service d'adultes (105). Ce référentiel concerne tous les jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques. Les praticiens intéressés sont invités à consulter directement la version intégrale de ce document très complet, disponible en ligne, dont le présent PNDIS ne cite ci-dessous que les points principaux.

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

7.2.1 Préparation au transfert : 14-18 ans

Les mesures suivantes sont conseillées :

- **Informier 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, éventuellement au moyen des questionnaires disponibles ;**
- **Proposer des consultations multidisciplinaires avec la psychologue, l'assistante sociale, la diététicienne, l'infirmière de liaison/coordination, le pédiatre et le chirurgien ;**
- **Prévoir le choix du médecin d'adultes référent au moins 1 an avant le transfert ;**
- **Lui adresser les comptes rendus de consultations, et lui expliquer en détail la maladie et les modalités de surveillance et de traitement.**

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

Au titre de l'éducation thérapeutique du patient, le groupe FILFOIE indique que « L'éducation thérapeutique (ETP) fait partie intégrante de la préparation au transfert en médecine d'adultes, qu'elle soit formalisée ou non dans une démarche validée ETP spécifique aux maladies du foie. » (105).

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'examens, l'approvisionnement de son traitement en pharmacie, le renouvellement des ordonnances et des différents certificats médicaux (Affection Longue Durée, Maison Départementale pour les Personnes Handicapées, ...), 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 cerfa N° 12485*03), peut constituer une première démarche administrative poussant l'adolescent à réfléchir à une nouvelle organisation de suivi médical, avec potentiellement plusieurs acteurs de santé » (105).

7.2.2 Période 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).**

7.3 ACCUEIL DANS LES SERVICES D'ADULTES

Il faut 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.

Que le patient atteigne l'âge adulte avec son foie natif ou qu'il soit greffé dans l'enfance, les modalités de suivi à l'âge adulte doivent tenir compte de certaines particularités.

Les patients qui atteignent l'âge adulte avec leur foie natif présentent un risque important de survenue de complications, telles que les cholangites et l'hypertension portale avec le risque d'hémorragie par rupture de varices. Ces complications doivent faire discuter une transplantation hépatique à un âge jeune, y compris en l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire. Par ailleurs, la croissance, la puberté et le développement neuro-cognitif de ces patients doivent bénéficier d'une attention particulière.

Les patients greffés dans l'enfance doivent bénéficier d'une surveillance au long cours des conséquences de la transplantation hépatique liées notamment à la toxicité des immunosuppresseurs, et la prise en charge doit tenir compte des spécificités de cette population avec notamment le risque de mauvaise observance thérapeutique et de perte du greffon.

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS

Ce travail a été coordonné par le **Pr Gonzales Emmanuel**, responsable du centre de référence coordonnateur AVB-CG (*Hôpital Bicêtre, AP-HP, 78, rue du général Leclerc, 94270, Le Kremlin-Bicêtre cedex*) et par le **Dr Ruiz Mathias**, responsable du centre de référence constitutif AVB-CG de Lyon (*Hôpital Femme-Mère-Enfant, HCL - 59 boulevard Pinel 69500 Bron*).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Emmanuel GONZALES, service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Muriel GIRARD, unité d'hépatologie pédiatrique et de transplantation, CRMR AVB-CG, Hôpital Necker Enfant Malades, AP-HP, Paris
- Dr Mathias RUIZ, service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, CRMR AVB-CG, Hôpital Femme Mère Enfant, HCL, Bron
- Dr Bruno TRUMBIC, Cap Evidence, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Virginie FOUQUET, service de chirurgie viscérale pédiatrique, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Bogdan HERMEZIU, service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Oanez ACKERMANN, service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Madeleine AUMAR, service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, CCMR AVB-CG, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille
- Pr Christophe CHARDOT, service de chirurgie viscérale, urologique et transplantation pédiatrique CRMR AVB-CG, Hôpital Necker Enfant Malades, AP-HP, Paris
- Dr Alain DABADIE, service d'hépto-gastroentérologie, CCMR AVB-CG, Pôle femme-enfant, CHU Rennes, Rennes
- Pr Dominique DEBRAY, unité d'hépatologie pédiatrique et de transplantation, CRMR AVB-CG, Hôpital Necker Enfant Malades, AP-HP, Paris
- Dr Eleonora DE MARTIN, hépatologue en médecine adulte, CCMR AVB-CG, centre hépto-biliaire Paul Brousse, AP-HP, Villejuif

- Pr Alexandre FABRE, service d'hépto-gastro-entérologie CRMR AVB-CG, Hôpital La Timone, AP-HM, Marseille
- Pr Stéphanie FRANCHI, service de radiologie pédiatrique, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Pr Frédéric GOTTRAND, service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille
- Pr Emmanuel JACQUEMIN, service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Nolwenn LABORDE, service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, CRMR AVB-CG, Hôpital des enfants, CHU Toulouse, Toulouse
- Dr Noémie LAVERDURE, service hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques CRMR AVB-CG, Hôpital Femme Mère Enfant, HCL, Bron
- Mme Laure DOREY, association maladies du foie depuis l'enfance
- Dr Christelle DUCLOS, médecin généraliste, centre départemental de PMI Rennes
- Mme Florence JUILLET, assistante sociale, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Mme Joëlle WENZ, CRAVB-CG, diététicienne, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Mme Amaria REMIL, chef de projets, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Mme Axelle CABRIOLLE, assistante médico-administrative, CRMR AVB-CG, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
- Mme Emilie LE BEUX, chargée de mission, FILFOIE, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Les participants à l'élaboration du PNDS sur l'atrésie des voies biliaires ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé sont également disponibles sur le site <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Les membres du groupe ont eu des échanges continus en présentiel, par téléphone et courriels. Plusieurs réunions se sont déroulées entre 2022 et 2024 pour rédiger et finaliser le PNDS.

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

CENTRE DE REFERENCE MALADIES RARES (CRMR) COORDONNATEUR AVB-CG

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

Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques

Groupe Hospitalier Universitaire Paris-Saclay (GHU Paris-Saclay)

Hôpital Bicêtre

78 rue du Général Leclerc

94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex.

Coordonnateur : Pr Emmanuel GONZALES

Contact: 01 45 21 31 64 - mail: axelle.cabriolle@aphp.fr

Site web: <https://maladiesrares-paris-saclay.aphp.fr/les-centres-de-reference/atresie-des-voies-biliaires/>

CENTRES DE REFERENCE CONSTITUTIFS AVB-CG

Lyon

Service d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Responsable : Dr Mathias RUIZ

Contact : 04 72 35 70 50 - mail : ghe.hgnp@chu-lyon.fr

Marseille

Service Hépato-Gastro-Entérologie, Hôpital La Timone, CHU Marseille

Responsable : Dr Bertrand ROQUELAURE

Contact : 04 91 38 83 83 – mail : PMT@ap-hm.fr

Paris

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

Responsable: Dr Muriel GIRARD

Contact : 01 44 49 41 54.

Toulouse

Service Hépatologie Gastro-entérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital des enfants, CHU Toulouse

Responsable : Dr Nolwenn LABORDE

Contact : 05 34 55 85 66

CENTRES DE COMPETENCE AVB-CG

- **Centres d'hépatologie pédiatrique**

Bordeaux

Service hépato-gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Responsable : Pr Thierry LAMIREAU

Contact : 05 56 79 98 24

Caen

Service de pédiatrie médicale, Hôpital de la Côte de Nacre, CHU Caen

Responsable : Dr Claire DUPONT

Contact : 02 31 27 25 94

Lille

Service de pédiatrie, Unité de Gastroentérologie, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille, Lille

Responsable : Pr Frédéric GOTTRAND

Contact : 03 20 44 61 26 / 03 20 44 46 67 tapez 1 (Consultation)

Montpellier

Service de pédiatrie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier

Responsable : Dr Laura KOLLEN

Contact : 04 67 33 91 70

Rennes

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

Responsable : Dr Laure BRIDOUX-HENNO

Contact : 02 99 26 71 14

Saint-Denis (La Réunion)

Service de pédiatrie, Hôpital Félix Guyon, CHU de la Réunion

Responsable : Dr Anne TURQUET

Contact : 02 62 90 57 22

Strasbourg

Service d'hépatologie, Hôpital Civil, CHRU Strasbourg

Responsable : Dr Julie REBEUH

Contact : 03 88 12 81 07

Tours

Service de pédiatrie, hôpital CLOCHEVILLE, CHRU Tours

Responsable : Dr Stéphanie WILLOT

Contact : 02 47 47 38 18

- **Centres d'hépatologie adulte**

Clichy

Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, AP-HP

Responsable : Pr Pierre-Emmanuel RAUTOU

Contact : 01 40 87 55 22

Villejuif

Unité Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, AP-HP

Responsable : Dr Eleonora DE MARTIN

Contact : 01 45 59 32 55

ASSOCIATION DE PATIENTS

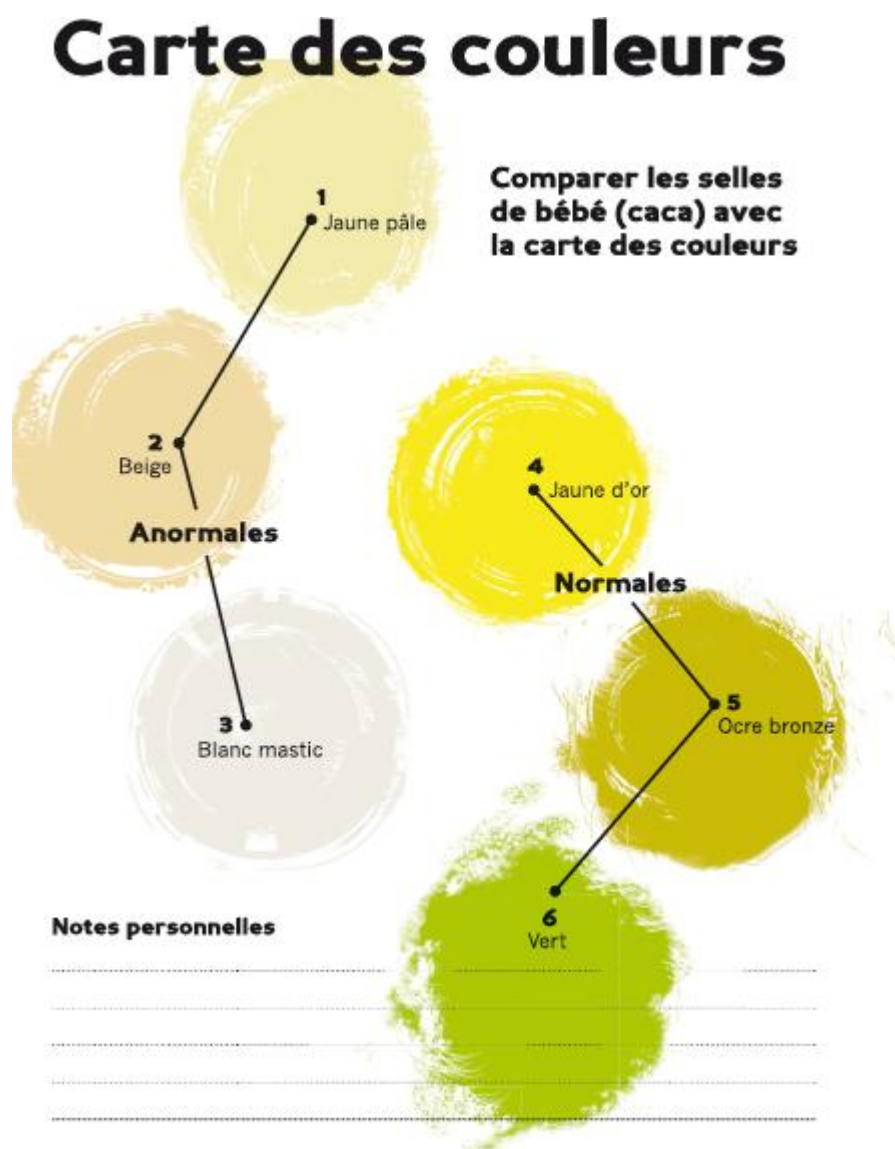
Association maladies du foie depuis l'enfance (AMFE)

27 rue Edgar Quinet, 92240 Malakoff

Courriel : contact@amfe.fr - Site Internet : <http://www.amfe.fr/>

ANNEXE 3. EXTRAIT DU DEPLIANT « L'ALERTE JAUNE »

Figure 4. Extrait de la carte colorimétrique de contrôle de la couleur des selles du dépliant « Surveillez la couleur des selles de votre bébé »*



* <https://www.alertejaune.com/>

ANNEXE 4. ICTERES A BILIRUBINE LIBRE DE L'ENFANT.

Tableau 6. 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	Ictère au lait de mère, 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.

ANNEXE 5. DESCRIPTION TECHNIQUE DE L'INTERVENTION DE KASAI

Plusieurs publications ont montré que la morbi mortalité de la transplantation hépatique chez les patients ayant bénéficié d'une intervention de Kasai est plus importante lorsque cette intervention n'a pas été effectuée dans un centre de transplantation hépatique (59,60). Ce moins bon pronostic de la TH est au moins partiellement expliqué par une plus grande importance de l'hémorragie per opératoire lors de l'hépatectomie pour greffe. Ceci pouvant être expliqué par le non-respect des recommandations de technique chirurgicales décrites dans cette annexe.

L'intervention débute par une mini-laparotomie transverse droite en regard de la vésicule biliaire au niveau de la 10^e côte, afin de pouvoir réaliser une opacification trans-vésiculaire chaque fois que possible (contenu de la vésicule > 1 ml). Plusieurs situations sont alors possibles :

- Si le contenu de la vésicule biliaire est jaune et/ou si la convergence des voies biliaires et la voie biliaire principale sont opacifiées, le diagnostic d'AVB n'est pas confirmé, et seule une biopsie hépatique est réalisée ;
- Si la cholangiographie trans-vésiculaire n'opacifie pas les voies biliaires intra- et extra-hépatiques, ou si la mini-laparotomie montre une vésicule atrophique non ponctionnable, l'incision est agrandie en vraie transverse droite débordant légèrement à gauche en regard de la 10^e côte pour réaliser une hépato-porto-entérostomie (HPE) ;
- Si la cholangiographie trans-vésiculaire met en évidence le passage du produit de contraste depuis la vésicule biliaire jusqu'au duodénum par l'intermédiaire du cholédoque, sans opacification des voies biliaires intra-hépatiques (type 3 de la classification française), 2 options chirurgicales sont possibles selon les habitudes du centre et les constatations opératoires : une hépato-porto-cholécystostomie (HPC) ou une HPE. L'HPC réduirait les risques de cholangites ascendantes par la conservation du bénéfice du sphincter d'Oddi, mais comporte un risque précoce de fuite biliaire intra-abdominale (nécessitant ré intervention pour conversion en HPE) et un risque tardif de progression des lésions biliaires sur la voie biliaire extrahépatique conservée, pouvant précipiter l'échec secondaire de l'intervention Kasai ;

- En présence d'un kyste, celui-ci est ponctionné et opacifié : s'il contient de la bile jaune et communique largement avec les voies biliaires intra-hépatiques, il peut être sectionné sur son grand diamètre et utilisé pour réaliser une anastomose kysto-jéjunale ; si ces deux conditions ne sont pas réunies, il est préférable de réséquer le kyste et de réaliser une HPE.

L'exploration de la cavité abdominale est toujours importante : elle permet de noter la présence ou non d'ascite, de détailler l'aspect du foie, de rechercher des éléments du syndrome de polysplénie ou d'autres malformations, de rechercher l'existence d'un diverticule de Meckel et, si cela est possible, de mesurer la pression portale par cathétérisme de la veine ombilicale reperméabilisée, car cette mesure donne une idée de la fibrose intra hépatique.

L'extériorisation du foie par une bascule supérieure, qui doit être douce et délicate, facilite l'accès à la partie haute du hile. Cette manœuvre ne nécessite pas la section des ligaments triangulaires droit et gauche ou du ligament falciforme, la constitution d'adhérences postopératoires est ainsi prévenue. Il est donc recommandé de ne pas sectionner les ligaments.

En cas d'HPE, la dissection est débutée en mobilisant la vésicule biliaire de son lit hépatique et en suivant le reliquat du canal cystique jusqu'à son confluent avec le reliquat de la voie biliaire principale, qui est sectionné au-dessous de ce confluent. La dissection est poursuivie vers le haut, les limites postérieures et externes de la dissection sont la branche portale à gauche et les branches de l'artère hépatique à droite. Le reliquat est sectionné au contact du parenchyme hépatique entre ces deux repères, sans passer en intraparenchymateux. La partie inférieure du pédicule ne doit jamais être disséquée, il faut en particulier éviter de disséquer les artères.

Une anse jéjunale en Y de 40 à 50 cm de long est confectionnée : le jéjunum est sectionné au niveau de la deuxième anse, l'extrémité distale de l'anse montée est fermée par un surjet, la continuité digestive rétablie par une anastomose au pied de l'anse montée termino-latérale. L'anse est ensuite montée au hile par un trajet trans mésocolique préduodéal. Il est essentiel de vérifier que l'anse est montée sans torsion, en positionnant le minimum de longueur en sus mésocolique, avec une péritonisation du passage transmésocolique et de la brèche péritonéale. L'anse est fixée lors de son passage en trans mésocolique par 2 points de maxon 6/0.

L'anastomose bilio-digestive est réalisée après ouverture de l'anse montée sur son bord antimésentérique. Cette anastomose est termino-latérale et ventouse la plaque hilaire au niveau de la résection du reliquat. Elle est réalisée selon les habitudes du centre (points séparés et/ou surjet de fil résorbable fin (par exemple Maxon 6/0)).

En cas d'HPC, la vésicule est mobilisée prudemment pour respecter sa vascularisation et éviter toute torsion ou plicature du canal cystique. Après résection de la plaque hilaire, l'anastomose est faite soit après avoir fendu la vésicule sur son grand axe en épargnant sa vascularisation artérielle, soit après avoir recoupé le fond vésiculaire. Si la vésicule est de très petit volume ou rigide, une HPE peut être préférable à une HPC.

En cas de découverte d'un diverticule de Meckel, il est conseillé de le réséquer pour éviter un risque de saignement à ce niveau chez un enfant pouvant développer une hypertension portale. La résection est classique avec section digestive et anastomose termino-terminale.

En fin d'intervention, une biopsie hépatique est réalisée sur le bord libre du segment III.

Le drainage n'est pas recommandé, car responsable d'adhérences, qui constituent une voie préférentielle de développement de circulation collatérale et responsable d'importantes difficultés hémorragiques en cas de transplantation.

La mise en place de plaques anti-adhérentes type Seprafilm au niveau de la face inférieure du foie (sans en mettre sur l'anastomose) et sous la fermeture pariétale (sur toute sa longueur) est une mesure préventive du risque hémorragique en préparation d'une éventuelle transplantation hépatique.

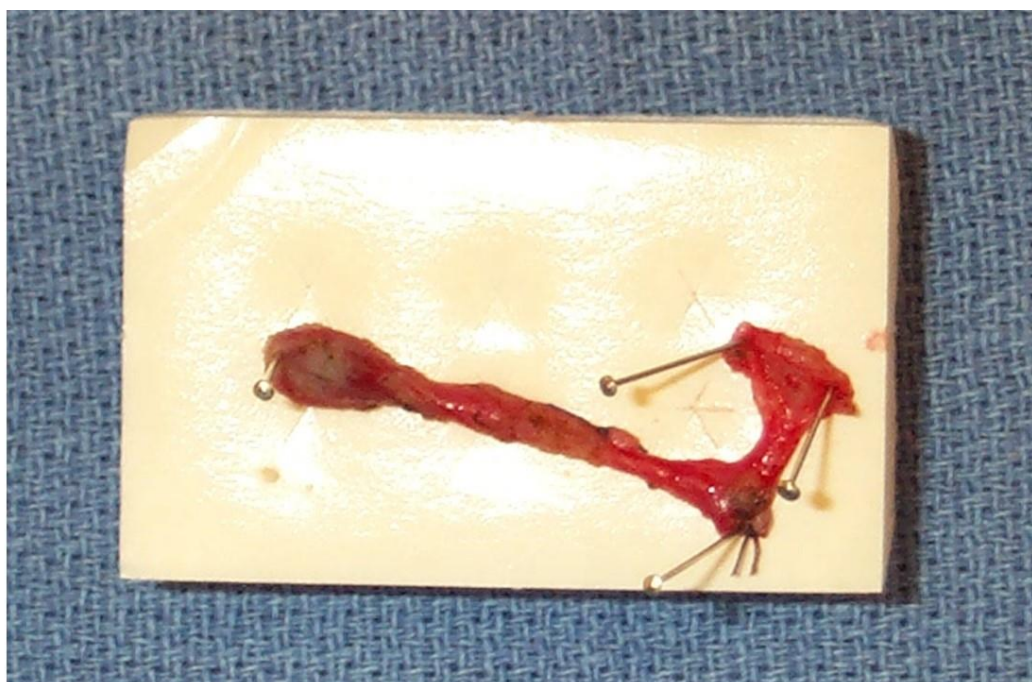
Dans tous les cas, le reliquat biliaire, orienté et accompagné d'un schéma explicatif, est adressé en anatomopathologie ainsi que la biopsie hépatique.

La surveillance post-opératoire comprend une aspiration digestive jusqu'à reprise du transit (au moins 48 à 72 h). Après ce délai, la réalimentation est progressive sur deux à trois jours.

La cholangite bactérienne est la complication la plus fréquente après HPE. Elle est décrite par ailleurs avec les complications générales comme les décompensations œdémato-ascitiques.

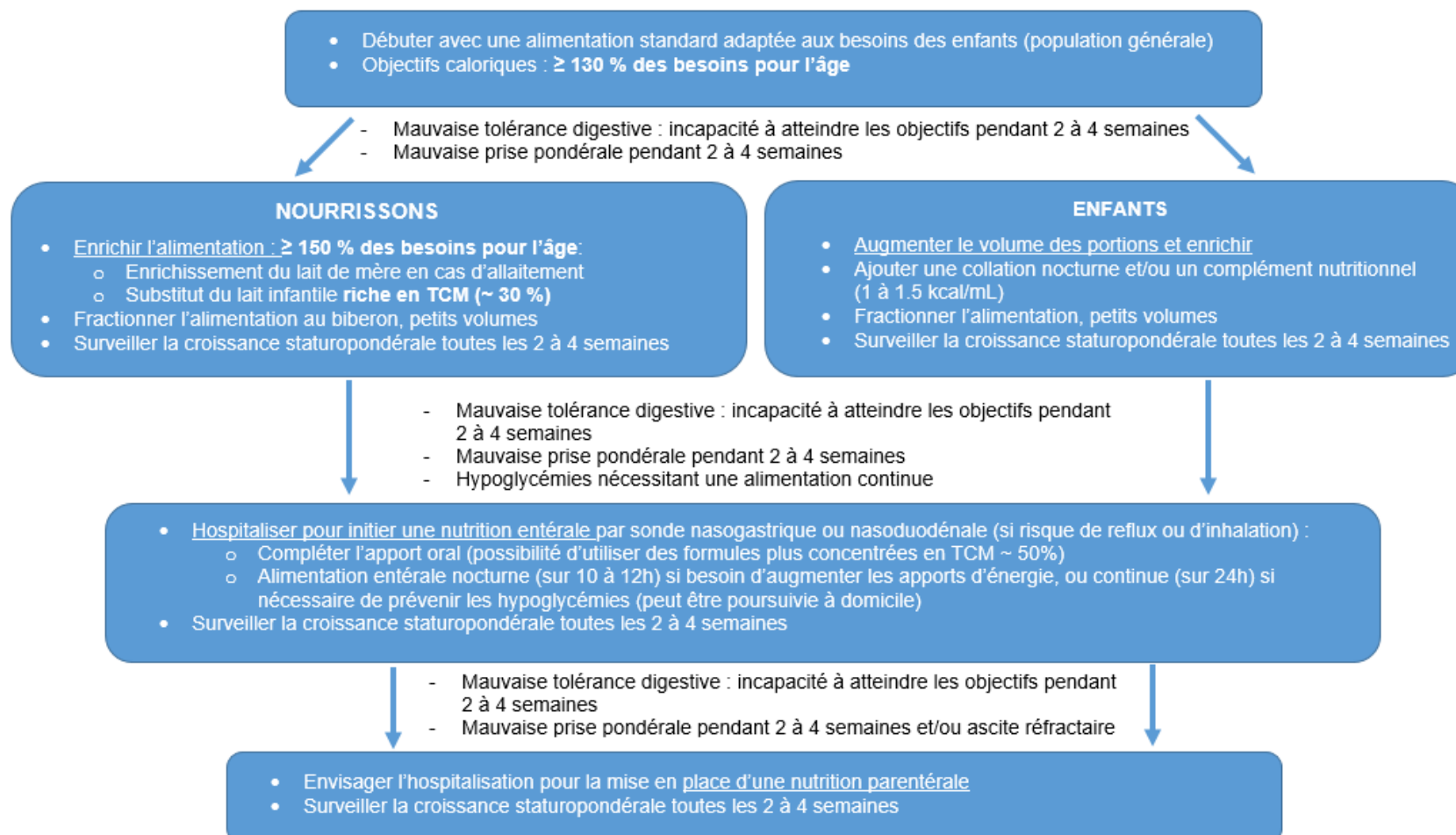
La fuite biliaire ou fistule est une complication plus spécifique de l'HPC. Elle survient dans 10 à 20 % des cas après une HPC. Elle peut être massive, traduite par la disparition de l'ictère contrastant avec une décoloration persistante des selles et l'apparition d'une ascite bilieuse. Elle peut être plus discrète, limitée à une collection visible en échographie. Dans tous les cas, la ponction du liquide (quand une fuite est suspectée) montre un taux de bilirubine bien supérieur à celui du sérum (au moins le double) et permet d'affirmer le diagnostic. La scintigraphie biliaire peut aussi être utilisée pour ce diagnostic. Si le diagnostic est confirmé, le traitement consiste à transformer l'HPC en HPE. Il est recommandé pour toutes les HPC de faire une échographie à J10 post opératoire et une autre avant la sortie (entre J21 et J30) afin de rechercher une collection.

Figure 5. Photo d'un reliquat biliaire (photo fournie par le Pr Ch. Chardot).



ANNEXE 6. NUTRITION ET CHOLESTASE CHRONIQUE : ALGORITHME.

Figure 6. Arbre décisionnel : nutrition en cas de cholestase chronique (adapté de Mouzaki et al. (36)).



ANNEXE 7. PRISE EN CHARGE DIETETIQUE : REGIME HYPERENERGETIQUE.

Pour garantir une bonne croissance staturo-pondérale et un bon état nutritionnel, il est important de prescrire dès que nécessaire - c'est-à-dire, dès les premières semaines après l'opération de Kasai en cas d'échec de l'opération, dès qu'on observe un ralentissement de la croissance staturo-pondérale ou un infléchissement de l'état nutritionnel, ou encore en cas d'aggravation des paramètres de la cholestase, en particulier la bilirubine - une alimentation hyperénergétique pouvant atteindre progressivement 160 à 180 kcal/kg/j.

Initialement, l'allaitement maternel peut être poursuivi quelques semaines. Cependant, et surtout chez les enfants qui restent ictériques, la priorité est d'assurer un apport calorique suffisant pour obtenir une bonne croissance pondérale. De fait, si une alimentation par le lait maternel est poursuivie, un apport calorique complémentaire peut être fourni par un enrichissement du lait (ajout de TCM et maltodextrine [MD] au lait de femme tiré qui est alors administré au biberon).

PRINCIPES

Mise en place du régime hyperénergétique jusqu'à 160 voire 180 kcal/kg/jour :

- **Hyperprotéique, soit 3 à 4 g/kg/j, sauf en cas d'insuffisance hépatique (TP < 50 % ou d'encéphalopathie hépatique chronique où l'apport de protéines est alors limité à 1 g/kg/j) ;**
- **Hyperlipidique, soit 6 à 7 g/kg/j, avec supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes (TCM > 50 % des lipides totaux de la ration) ;**
- **Hyperglucidique, soit 24 à 28 g/kg/j, avec polymères de glucose pour une bonne tolérance.**

Pour atteindre cet objectif, le régime doit être :

1. Limité en TCL et enrichi en TCM

- a. La plupart du temps, ce régime est réalisé en prescrivant une denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales (DADFMS, en d'autres termes un substitut du lait) riche en TCM (représentant 40 à 50

% des lipides totaux), pauvre en sodium, à osmolarité basse. Parmi les produits disponibles, les hydrolysats poussés de protéines (HPP), sont préférés, car plus adaptés en cas de malabsorption digestive et mieux tolérés à concentration élevée. Les HPP riches en TCM (Pregestimil® de Mead Johnson⁵, Alfaré® de Nestlé⁶, etc.) normalement reconstitués à la concentration de 13.5 %, (soit 1 mesure pour 30 ml d'eau) seront prescrits à concentration plus élevée, de 15 à 17 %, (soit 1 mesure pour 27 à 25 ml d'eau).

- b. On peut aussi proposer d'autres DADFMS riches en TCM (74- 85 % des lipides totaux), contenant des protéines entières, ce qui leur confère un meilleur goût : Lipistart® de Vitaflo⁷ ou Monogen® de Nutricia⁸. Ils sont préférentiellement réservés à un usage oral et en deuxième intention, car leurs teneurs en sodium, sont supérieures à celles des HPP riches en TCM. De plus, l'usage de ces DADFMS très riches en TCM, reconstitués à des concentrations élevées, n'est pas adapté dans le cadre d'une nutrition entérale, du fait d'une mauvaise tolérance digestive (excès de TCM). Enfin, ces produits sont dispensés exclusivement en pharmacie hospitalière, et leur délivrance est conditionnée par l'obtention d'une autorisation, suite à une demande d'entente préalable auprès de la sécurité sociale, ce qui complique le circuit de délivrance pour les familles.

2. Enrichi en glucides de type polymères de glucose (Delical Maltodextridine® Lactalis Nutrition Santé⁹), bien tolérés chez les nourrissons et « sucres » de toutes sortes chez les plus grands.

3. Sans sel ajouté afin de restreindre les apports de sodium : en cas de cirrhose, hypertension portale avec ascite.

⁵ Mead Johnson Nutrition France, 91300 Massy

⁶ Nestlé Health Science, 92130 Issy-les-Moulineaux

⁷ Vitaflo France, 75008 Paris

⁸ Nutricia France, 92500 Rueil Malmaison

⁹ Lactalis Nutrition Santé, 35370 Torcé

EN PRATIQUE

En pratique, il faut donc :

1. D'abord augmenter le volume et le nombre des biberons (5 à 6 biberons par jour), puis augmenter la concentration de l'HPP riche en TCM et l'enrichir avec des polymères de glucose (maltodextrine). Initier la nutrition entérale à débit constant (NEDC) avec un mélange HPP concentré et MD, jusqu'à 1 kcal/ml. Puis privilégier l'utilisation des produits prêts à l'emploi, riches en TCM, normocaloriques (voire hypercaloriques : 1,5 kcal/ml), conditionnés en système clos (absence de risque de contamination microbienne et d'erreur de reconstitution).
2. Instaurer ce régime progressivement, par paliers de 24 à 48 heures, en surveillant la tolérance digestive (ballonnements, diarrhées, vomissements, etc.). En cas de doute sur la qualité de la tolérance digestive, on peut allonger la durée des paliers (3 à 4 jours) voire revenir au palier précédent. L'efficacité et la tolérance de l'assistance nutritionnelle doivent être réévaluées fréquemment.
3. En cas d'ingesta insuffisants et/ou de prise pondérale insuffisante, démarrer précocement une NEDC nocturne. En cas de réduction des ingesta diurnes après l'introduction de la NEDC nocturne, il est nécessaire d'instaurer une nutrition entérale diurne (1 à 2 bolus notamment pendant les siestes).
4. L'alimentation diversifiée est introduite dès que l'enfant accepte de manger à la cuillère.

Les enfants atteints d'AVB et de cholestase chronique ont peu d'appétit, et la prescription d'une alimentation hypercalorique concentrée, avec ou sans NEDC, peut aggraver l'anorexie qui s'installe progressivement. Pourtant cette assistance nutritionnelle est indispensable pour lutter contre la dénutrition. Les troubles de l'oralité sont donc fréquents, en particulier en cas d'assistance nutritionnelle par NEDC sur sonde nasogastrique (SNG), et doivent être dépistés et pris en charge par des orthophonistes et psychomotricien(ne)s idéalement spécialisé(s). Aussi, il est important de maintenir une « alimentation plaisir » diurne tant que cela est possible.

La croissance doit être étroitement surveillée, et le médecin référent doit être contacté en cas de stagnation staturo-pondérale ou de prise de poids trop rapide (risque d'ascite). À cet égard, il faut peser l'enfant régulièrement, et mesurer le rapport entre le périmètre brachial et le périmètre crânien une fois par mois : celui-ci doit rester $\geq 0,30$ (mesure fiable au moins jusqu'à l'âge de 3-4 ans).

Tableau 7. Exemple de prise en charge diététique associant alimentation diurne et NEDC nocturne

Per os	Par sonde
3 à 4 repas pris au biberon et/ou à la cuillère	NEDC nocturne sur 8 à 12 heures
Volume (Maximum toléré chez le nourrisson = 200 ml/kg/24 h)	
120 à 200 ml par prise	60 à 100 ml/kg
Dans certains cas, une NEDC de 50 ml/kg associée à une alimentation per os conséquente permet une reprise de l'anabolisme et de l'appétit	
Répartition énergétique (160 à 180 Kcal/kg de poids/jour)	
50 % de l'énergie totale des 24 h	50 % complémentaires
En pratique	
Biberons	Sonde
Lait HPP, riche en TCM, reconstitué à 15-17 % enrichi progressivement avec : • Maltodextrine (polymère de glucose) 4 à 6% • + /- farines infantiles	Lait HPP, riche en TCM, reconstitué à 15-17 % enrichi progressivement avec : • Maltodextrine : 4 % à 6% • +/- TCM (Liquigen®) : 2 à 4% HPP reconstitué à 16 % + 5 % MD = 1 kcal/ml (en première intention chez le nourrisson)
Diversification	Puis introduction de mélanges prêts à l'emploi
Légumes, féculents, fruits, viandes (ou équivalent) Produits laitiers à 10-20 % de matières grasses Complétés par : • Maltodextrine • +/- Huile de TCM® Nutricia Dans la journée, parfois l'introduction des légumes et fruits homogénéisés est effectuée dans l'eau du biberon, tout en y ajoutant le nombre de mesures de lait habituel, correspondant au volume total (eau + petit pot). L'enrichissement est adapté pour chaque enfant en fonction de ses goûts et habitudes, afin que les enfants conservent une appétence pour l'alimentation.	<i>Avant 1 an</i> Infatrini Peptisorb® (1 kcal/ml) <i>Après 1 an</i> Peptamen Junior® ou Nutrini Peptisorb® (1 kcal/ml) Peptamen Junior Advance® (1,5 kcal/ml)

HPP : hydrolysats poussés de protéines ; MD : maltodextrine ; NEDC : nutrition entérale à débit constant ; TCM : triglycérides à chaînes moyennes

Tableau 8. Choix d'aliments pauvres en graisses et en sel		
Aliments	Conseillés	Déconseillés
Lait	Lait totalement écrémé liquide ou en poudre	Lait entier, demi-écrémé, liquide, en poudre ou concentré, lait aromatisé
Produits laitiers	Yaourts ordinaires ou à 0 % de MG nature, aromatisés ou aux fruits Fromage frais à 0 % - 20 % de MG, nature ou aux fruits Gélifiés au lait partiellement écrémé	Tous les fromages, laitages au lait entier , flans, entremets du commerce, laits gélifiés au lait entier
Viandes, abats, charcuterie	Viande fraîche ou surgelée 5 % de MG : cheval, veau, bœuf maigre, poulet (sans la peau), lapin, pintade, escalope de volailles, foie, cœur, rognons de veau, filet de porc, gigot d'agneau, et langue de bœuf	Toutes les autres viandes : mouton, porc (sauf filet), agneau (sauf gigot), oie, canard, poule. Toutes les viandes fumées salées, marinés Conserves Tous les panés : cordons bleus, nuggets... Charcuteries : rillettes, boudins, saucisses, saucissons, pâtés ...y compris le jambon
Poissons	Tous les poissons maigres frais, ou surgelés au naturel : brochet, truite, tanche, cabillaud, carrelet, colin, congre, dorade, aiglefin, grondin, limande, sole, raie, turbot, merlan, loup, bar	Tous les poissons gras : anguille, anchois, saumon, hareng Poisson en conserve, à l'huile Œufs de poisson, surimi, crustacés, crevettes.... Poissons frits, panés
Œufs	Blanc d'œuf Œuf entier en quantité limitée : 1 fois/semaine	Œufs entiers (en dehors des limites permises)
Matières grasses	Nutricia huile TCM® Liquigen® (Nutricia) À utiliser cru et ajouté au dernier moment	Toutes les huiles Beurre, margarines, beurres allégés Crème fraîche Toutes les graisses animales (lard, saindoux, etc.)
Légumes, pommes de terre	Tous les légumes frais, surgelés nature Légumes secs Pommes de terre vapeur, à l'eau	Préparations cuisinées du commerce Légumes cuits en sauce Conserves Frites, chips, purée instantanée au lait

Tableau 8. Choix d'aliments pauvres en graisses et en sel		
Aliments	Conseillés	Déconseillés
Produits céréaliers	Pâtes ordinaires, riz, semoule de blé ou de riz, tapioca Pain ordinaire sans sel, biscottes et cracottes sans sel Farines ordinaires de blé, maïzena Céréales grillées ou soufflées pour petit déjeuner Biscuits pauvres en MG : boudoirs, barquettes LU® aux fruits... Meringues	Raviolis, cannellonis Pizzas Pains salés, fantaisie, pain de mie Viennoiseries : croissants, brioches, petits pains au lait, pains au chocolat, pains d'épices Pâtisserie et biscuits gras , sauf ceux préparés à la maison avec les produits autorisés sans sel, sans graisses
Fruits	Tous les fruits frais Fruits au sirop Compote de fruits Jus de fruits	Tous les fruits oléagineux : avocat, amandes, noisettes, noix, olives, noix de coco, pistaches, noix de cajou, cacahuètes.
Produits sucrés	Sucre ordinaire (saccharose, glucose, dextrine maltose, fructose) Miel, confiture, gelée Sucre glace, sucre vanillé Bonbons acidulés, aux fruits Pâtes de fruits, fruits confits	Chocolats, nougat Pâtes d'amandes, dragées, guimauve Bonbons au lait, caramels Desserts et glaces du commerce Crème de marrons
Condiments, divers	Sauces préparées à la maison, sans matières grasses ni jaune d'œuf Ketchup en petite quantité	Toutes les sauces du commerce (ex. mayonnaises) Moutarde, cornichons, etc. Potages en briques ou instantanés du commerce
Boissons	Eau du robinet, eaux minérales plates ou gazeuses Jus de fruits, sirops Coca-Cola®, Salvetat®, Perrier®, Orangina®	Toutes les eaux gazeuses non cités dans les autorisés, les sodas, Limonades
Ce régime est accompagné de conseils de cuisson sans matières grasses et sans sel ajouté		

MG : matières grasses

Tableau 9. Tableau : Denrées à des fins médicales spéciales (DADFMS) en cas de cholestase chronique.										
Substitut lait riche en TCM	Dénomination commerciale	TCM / AET	Reconstitution normale/100 ml	TCM (g)/100 ml	Kcal/100 ml	P (g)/100 ml	Na (mg) / 100 ml	Osm (mOsm/L)	Dispensation	Remarques
HPP riche en TCM	Pregestimil (Mead Johnson)	52 %	13,2 %	2	68	1,88	25	269	Ville	HPP caséines
	Alfaré HMO (Nestlé)	39,6 %	13, 5%	1,3	67	1,9	34	180	Ville	HPP lactosérum
Mélange AA riche en TCM (en cas d'APLV sévère)	Nutramigen Puramino (Mead Johnson)	33 %	13,2 %	1,22	68	1,88	22	320	Ville	0 - 10 ans
	Neocate syneo (Nutricia)	31 %	13,5 %	1,1	68	1,9	30	310	Ville	0 - 1 an
	Neocate junior (Nutricia)	33,6 %	21,1 %	1,6	100	2,8	60,1	520	Ville	> 1 an

Substitut lait riche en TCM	Dénomination commerciale	TCM / AET	Reconstitution normale/100 ml	TCM (g)/100 ml	Kcal/100 ml	P (g)/100 ml	Na (mg) / 100 ml	Osm (mOsm/L)	Dispensation	Remarques
Substitut de lait très riche en TCM avec protéines entières	Lipistart (Vitaflo)	75 %	15 %	2,34	70	1, 8	32	180	DH	
	Monogen (Nutricia)	84 %	16,8 %	1,84	74,6	2,2	35,8	210	DH	
Produit prêt à l'emploi	Infatrini peptisorb (Nutricia)	≥ 50 %		2,8	100	2,6	37	295	Ville / Prestataire à domicile	0 - 1 an
Produits de nutrition entérale	Nutrini peptisorb (Nutricia)	46 %		1,8	100	2,8	57,7	295	Prestataire à domicile	≥ 1 an
	Peptamen junior (Nestlé)	60 %		2,4	100	3	52	280	Prestataire à domicile	≥ 1 an
	Peptamen junior advance (Nestlé)	60 %		4	150	4,5	95	415	Prestataire à domicile	≥ 1 an

Produits d'enrichissements	Dénomination commerciale	TCM	Reconstitution normale	TCM (g)	Kcal	P (g)	Na (mg)	Osm (mOsm/L)	Dispensation	Remarques
Polymère de glucose (poudre)	Maltodextridine (Delical)				392		7		Ville	
TCM (liquide)	Huile de TCM (Nutricia)	95 %		95	855				Ville	
	Liquigen (Nutricia)	97 %		48,8	454		5		DH	Émulsion huile TCM (50 %) + eau (50 %)
Mélanges complets (poudre)	MCT Procal (Vitaflo)	95 %		60,7	703	12,2	220		DH	

AA : acides aminés ; AET : apports énergétiques totaux ; HPP : hydrolysât poussé de protéines ; DADFMS : denrées à des fins médicales spéciales ; DH : dispensation hospitalière ; Na : sodium ; P : protéines ; TCM : triglycérides à chaînes moyennes.

ANNEXE 8. CONDUITE A TENIR EN CAS D'HEMORRAGIE DIGESTIVE PAR RUPTURE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES

Il s'agit d'une urgence justifiant une prise en charge en urgence avec hospitalisation dans un centre ayant accès à l'endoscopie digestive et à la réanimation (106,107). Les différentes étapes de la prise en charge consistent à :

- Apprécier l'origine probable (haute et/ou basse) de l'hémorragie digestive (sonde naso-gastrique et lavage gastrique pour objectiver un saignement digestif haut actif), son abondance et sa tolérance clinique. Le lavage gastrique peut être réalisé à la potion de Levy (Phospalugel, 10 sachets ; Exacyl, 16 ampoules buvables à 1g/10ml ; eau distillée, qsp 1000ml ; se conserve 24h à +4 °C), ou avec un mélange d'eau et sérum physiologique à +4°C ;
- Mettre en place une réanimation adaptée (monitoring continu, abords veineux périphériques et central, sonde gastrique, remplissage volémique et transfusion de culots globulaires si nécessaire, etc.) et le traitement de la cause de l'hémorragie (lavages gastriques à la potion de Lévy glacée, inhibiteur de la pompe à protons IV, octréotide IV, sonde de Blakemore, etc.) ;
- Rechercher l'origine du saignement par fibroscopie œsogastrique dès que possible, une fois l'état hémodynamique stabilisé ;
- En cas de cirrhose sous-jacente, débiter une antibiothérapie à large spectre IV pendant 48 heures au moins afin de prévenir la survenue de complications (encéphalopathie hépatique, infection d'ascite et/ou systémique).

Des mesures complémentaires s'imposent dans tous les cas, dès que l'état clinique le permet :

- **En cas de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire, prévenir l'encéphalopathie hépatique (lactulose per os, régime limité en protides) ;**
- **En présence d'une ascite : ponction à visée bactériologique pour rechercher une infection du liquide d'ascite ;**
- **Perfuser de l'albumine pour prévenir une ascite secondaire à l'hypoalbuminémie induite par le saignement ;**

- **Dépister et prévenir la survenue d'un syndrome hépatorénal par la surveillance de la fonction rénale, la correction d'une hypovolémie, perfusion d'albumine et éviction de traitements néphrotoxiques et suspension des traitements diurétiques.**

ANNEXE 9. CARTE D'URGENCE « ATRESIE DES VOIES BILIAIRES »

 maladies rares CARTE D'URGENCE Emergency card	 Photo	PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ Mme/M. Tél Médecin traitant Tél Spécialiste traitant Tél Secrétariat du spécialiste traitant Tél Accueil du service de Tél
Atrésie des voies biliaires Nom / prénom : Date de naissance :/...../.....		
 Risque de cholangite bactérienne (voir au dos) Contre-indications: Aspirine et AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien)		
 AVB-CG CENTRE DE RÉFÉRENCE ATRESIE DES VOIES BILIAIRES ET CHOLESTASES GÉNÉTIQUES  FILFOIE FILÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES DU FORCE DE LA QUALITÉ ET DU VIVANT  amfe Association Maladies Fœtales Enfants  orphanet www.orpha.net		

Opération de Kasaï effectuée? ☐ Oui ☐ Non Si oui: ☐ HPE (Hépatopertoentérostomie) ☐ HPC (Hépatopertocholecystostomie) ☐ Autre Kasaï, Précisez:	Autres données médicales d'importance pour la prise en charge: Patient en attente de transplantation hépatique? ☐ Oui ☐ Non Présence d'hypertension portale? ☐ Oui ☐ Non Si oui, Présence de varices œsophagiennes? ☐ Oui ☐ Non Hypersplénisme? ☐ Oui ☐ Non
En cas de fièvre non expliquée > 38,5° et majoration clinico-biologique de la cholestase = suspicion de cholangite bactérienne : surveillance hospitalière et antibiothérapie probabiliste (exemple: Piperacilline/Tazobactam 80-100 mg/kg toutes les 8h).	En cas de prise en charge en urgence de ce patient, veuillez contacter le médecin spécialiste traitant ou le centre de suivi pour avis et information aux numéros indiqués ci-après.

ANNEXE 10. DIFFUSION ET FINANCEMENT DU PNDS

Le PNDS et son argumentaire sont mis en ligne sur le site Internet de la HAS (<https://www.has-sante.fr/>) et sur le site de la filière FILFOIE (<https://www.filfoie.com/>).

Le PNDS AVB est lauréat de l'appel à projet PNDS 2020 de la DGOS.

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Guide méthodologique 2012 Novembre 2020]; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide_methodologique_pnds.pdf [Internet].
2. Haute Autorité de Santé. Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts. Guide de déontologie. 2023;
3. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. *J Clin Med*. 1 déc 2021;10(23):5675.
4. Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, Lui VCH, Hukkinen M, Luque CD, et al. Biliary atresia. *Nat Rev Dis Primers*. 11 juill 2024;10(1):47.
5. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. mai 2009;123(5):1280-6.
6. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol*. juin 2013;58(6):1209-17.
7. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermeziu B, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2019;69(4):416-24.
8. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology*. juill 2006;44(1):75-84.
9. Davenport M, Dhawan A. Epidemiologic study of infants with biliary atresia. *Pediatrics*. avr 1998;101(4 Pt 1):729-30.
10. Vic P, Gestas P, Mallet EC, Arnaud JP. [Biliary atresia in French Polynesia. Retrospective study of 10 years]. *Arch Pediatr*. juill 1994;1(7):646-51.
11. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol*. déc 1999;31(6):1006-13.
12. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 1 janv 2000;355(9197):25-9.
13. Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr*. août 2002;141(2):217-22.

14. Chardot C., Darwish A.A, Jacquemin E. EM-Consulte. [cité 26 août 2024]. Atrésie des voies biliaires. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/224735/atresie-des-voies-biliaires>
15. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr*. sept 2006;149(3):393-400.
16. Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Watanabe M, Sato K. Mother-to-daughter occurrence of biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg*. août 2008;43(8):1566-8.
17. Mezina A, Karpen SJ. Genetic contributors and modifiers of biliary atresia. *Dig Dis*. 2015;33(3):408-14.
18. Zhang DY, Sabla G, Shivakumar P, Tiao G, Sokol RJ, Mack C, et al. Coordinate expression of regulatory genes differentiates embryonic and perinatal forms of biliary atresia. *Hepatology*. avr 2004;39(4):954-62.
19. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2015;12(6):342-52.
20. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, Alonso M, Sabla GE, Shneider B, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet*. 23 nov 2002;360(9346):1653-9.
21. Fischler B, Czubkowski P, Dezsofi A, Liliemark U, Socha P, Sokol RJ, et al. Incidence, Impact and Treatment of Ongoing CMV Infection in Patients with Biliary Atresia in Four European Centres. *J Clin Med*. 11 févr 2022;11(4):945.
22. Zhao X, Lorent K, Wilkins BJ, Marchione DM, Gillespie K, Waisbourd-Zinman O, et al. Glutathione antioxidant pathway activity and reserve determine toxicity and specificity of the biliary toxin biliatresone in zebrafish. *Hepatology*. sept 2016;64(3):894-907.
23. Perlmutter DH, Shepherd RW. Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype? *Hepatology*. juin 2002;35(6):1297-304.
24. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology*. sept 1999;30(3):606-11.
25. Gonzales E., Jacquemin E. EM-Consulte. [cité 26 août 2024]. Cholestases néonatales. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/53812/cholestases-neonatales>
26. Bernard O. [Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice]. *Arch Pediatr*. sept 1998;5(9):1031-5.

27. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2017;64(1):154-68.
28. Akiyama H, Okamura Y, Nagashima T, Yokoi A, Muraji T, Uetani Y. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency associated with biliary atresia: summary of 15 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2006;42(6):362-7.
29. Koob M, Pariente D, Habes D, Ducot B, Adamsbaum C, Franchi-Abella S. The porta hepatitis microcyst: an additional sonographic sign for the diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol.* mai 2017;27(5):1812-21.
30. Zhou LY, Wang W, Shan Q yuan, Liu B xian, Zheng Y ling, Xu Z feng, et al. Optimizing the US Diagnosis of Biliary Atresia with a Modified Triangular Cord Thickness and Gallbladder Classification. *Radiology.* oct 2015;277(1):181-91.
31. Boo Y, Chang M, Jeng Y, Peng S, Hsu W, Lin W, et al. Diagnostic Performance of Transient Elastography in Biliary Atresia Among Infants With Cholestasis. *Hepatol Commun.* 26 févr 2021;5(5):882-90.
32. Hay SA, Soliman HE, Sherif HM, Abdelrahman AH, Kabesh AA, Hamza AF. Neonatal jaundice: the role of laparoscopy. *J Pediatr Surg.* déc 2000;35(12):1706-9.
33. Nwomeh BC, Caniano DA, Hogan M. Definitive exclusion of biliary atresia in infants with cholestatic jaundice: the role of percutaneous cholecysto-cholangiography. *Pediatr Surg Int.* sept 2007;23(9):845-9.
34. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilschanski M, Goldin E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2012;55(2):142-5.
35. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr.* avr 2015;166(4):897-902.e1.
36. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnel J, Pai N, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2019;69(4):498-511.
37. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, Brandt ML, Lupo PJ, Finegold MJ, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements. *JAMA.* 24 mars 2020;323(12):1141-50.
38. Hinds R, Davenport M, Mieli-Vergani G, Hadzić N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J Pediatr.* janv 2004;144(1):43-6.

39. Bardin R, Ashwal E, Davidov B, Danon D, Shohat M, Meizner I. Nonvisualization of the Fetal Gallbladder: Can Levels of Gamma-Glutamyl Transpeptidase in Amniotic Fluid Predict Fetal Prognosis? *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(1):50-5.
40. Jensen MK, Biank VF, Moe DC, Simpson PM, Li SH, Telega GW. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? *Pediatr Radiol*. janv 2012;42(1):32-9.
41. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2011;9(4):357-362.e2.
42. Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2015;61(2):167-75.
43. Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, Joly P, Dumortier J, Aumar M, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int*. juin 2019;39(6):1136-46.
44. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 9 avr 2020;382(15):1443-55.
45. Balduyck M, Odou MF, Zerimech F, Porchet N, Lafitte JJ, Maitre B. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: Modalities, indications and diagnosis strategy. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 oct 2014;31(8):729-45.
46. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. janv 1975;86(1):63-71.
47. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis*. nov 2018;22(4):625-41.
48. Oda T, Elkahouloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet*. juill 1997;16(3):235-42.
49. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2018;67(2):148-56.
50. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*. nov 2004;127(5):1386-90.
51. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, Gonzales E, Filhol E, Collardeau-Frachon S, et al. DCDC2 Mutations Cause Neonatal Sclerosing Cholangitis. *Hum Mutat*. oct 2016;37(10):1025-9.

52. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr.* oct 1998;133(4):563-7.
53. Aldeiri B, Giamouris V, Pushparajah K, Miller O, Baker A, Davenport M. Cardiac-associated biliary atresia (CABA): a prognostic subgroup. *Arch Dis Child.* janv 2021;106(1):68-72.
54. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg.* nov 1994;29(11):1459-64.
55. Duché M, Fabre M, Kretzschmar B, Serinet MO, Gauthier F, Chardot C. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2006;43(5):640-5.
56. Schweizer P, Schweizer M, Schellinger K, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Prognosis of extrahepatic bile-duct atresia after hepatoportoenterostomy. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(5-6):351-5.
57. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD, Lelli JL, et al. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg.* oct 2003;38(10):1480-5.
58. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* sept 2011;46(9):1689-94.
59. Kohaut J, Guérin F, Fouquet V, Gonzales E, de Lambert G, Martelli H, et al. First liver transplantation for biliary atresia in children: The hidden effects of non-centralization. *Pediatr Transplant.* 4 juin 2018;e13232.
60. de Ville de Goyet J, Illhardt T, Chardot C, Dike PN, Baumann U, Brandt K, et al. Variability of Care and Access to Transplantation for Children with Biliary Atresia Who Need a Liver Replacement. *J Clin Med.* 12 avr 2022;11(8):2142.
61. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* juill 2003;38(7):997-1000.
62. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 14 nov 2009;374(9702):1704-13.
63. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 26 juill 2006;1:28.
64. Burns J, Davenport M. Adjuvant treatments for biliary atresia. *Transl Pediatr.* juin 2020;9(3):253-65.
65. Fuchs J, Mrad C, Gonzales E, Ndiaye D, Fouquet V, Héry G, et al. Biliary drainage surgery before or after 3 months of life versus primary liver transplantation in children with biliary atresia: comparative cohort study. *BJS Open.* 7 mars 2023;7(2):zrac175.

66. Davenport M, Superina R. Primary Liver Transplant in Biliary Atresia: The Case for and Against. *J Pediatr Surg.* août 2024;59(8):1418-26.
67. Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M. A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. *Pediatr Surg Int.* 1 nov 2019;35(11):1223-9.
68. Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg.* févr 2017;52(2):264-7.
69. Wong ZH, Davenport M. What Happens after Kasai for Biliary Atresia? A European Multicenter Survey. *Eur J Pediatr Surg.* févr 2019;29(1):1-6.
70. Thébaut A, Nemeth A, Le Mouhaër J, Scheenstra R, Baumann U, Koot B, et al. Oral Tocofersolan Corrects or Prevents Vitamin E Deficiency in Children With Chronic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2016;63(6):610-5.
71. Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* avr 2018;42(2):103-9.
72. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, Karpen SJ, Hoofnagle JH, Doo E, et al. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century. *Hepatology.* sept 2018;68(3):1163-73.
73. Kasai M, Suzuki H, Ohashi E, Ohi R, Chiba T, Okamoto A. Technique and results of operative management of biliary atresia. *World J Surg.* sept 1978;2(5):571-9.
74. Kobayashi H, Yamataka A, Koga H, Okazaki T, Tamura T, Urao M, et al. Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg.* févr 2005;40(2):327-30.
75. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of Corticosteroids After Hepatportoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia. *JAMA.* 7 mai 2014;311(17):1750-9.
76. Mack CL, Spino C, Alonso EM, Bezerra JA, Moore J, Goodhue C, et al. A Phase I/IIa Trial of Intravenous Immunoglobulin Following Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2019;68(4):495-501.
77. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SME. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phila).* janv 2016;55(1):66-72.
78. Lien TH, Bu LN, Wu JF, Chen HL, Chen AC, Lai MW, et al. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2015;60(5):654-8.

79. Parolini F, Hadzic N, Davenport M. Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM + ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect. *J Pediatr Surg.* sept 2019;54(9):1941-5.
80. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl.* janv 2017;23(1):96-109.
81. Ruuska S, Laakso S, Leskinen O, Hagfors A, Jalanko H, Kolho KL, et al. Impaired Bone Health in Children With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2020;71(6):707-12.
82. Laue T, Demir Z, Debray D, Cananzi M, Gaio P, Casotti V, et al. Under-Vaccination in Pediatric Liver Transplant Candidates with Acute and Chronic Liver Disease-A Retrospective Observational Study of the European Reference Network TransplantChild. *Children (Basel).* 3 août 2021;8(8):675.
83. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet.* 2 juill 2011;378(9785):86-97.
84. Le rapport médical et scientifique et le rapport annuel 2020 - Agence de la biomédecine [Internet]. 2021 [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-medical-et-scientifique-et-le-rapport-annuel-2020-sont-en-ligne>
85. Arnon R, Leshno M, Annunziato R, Florman S, Iyer K. What is the optimal timing of liver transplantation for children with biliary atresia? A Markov model simulation analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2014;59(3):398-402.
86. Nightingale S, Stormon MO, O'Loughlin EV, Shun A, Thomas G, Benchimol EI, et al. Early Posthepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2017;64(2):203-9.
87. Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl.* févr 2005;11(2):152-60.
88. Midgley DE, Bradlee TA, Donohoe C, Kent KP, Alonso EM. Health-related quality of life in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* mai 2000;6(3):333-9.
89. Kelly D, Samyn M, Schwarz KB. Biliary Atresia in Adolescence and Adult Life: Medical, Surgical and Psychological Aspects. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2023;12(4):1594.
90. Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, Schreiber RA, Superina R, Kelly D, et al. Cholangitis Definition and Treatment after Kasai Hepatoportoenterostomy for Biliary Atresia: A Delphi Process and International Expert Panel. *J Clin Med.* 19 janv 2022;11(3):494.

91. Baek SH, Kang JM, Ihn K, Han SJ, Koh H, Ahn JG. The Epidemiology and Etiology of Cholangitis After Kasai Portoenterostomy in Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2020;70(2):171-7.
92. Tainaka T, Kaneko K, Seo T, Ono Y, Sumida W, Ando H. Intrahepatic cystic lesions after hepatic portoenterostomy for biliary atresia with bile lake and dilated bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2007;44(1):104-7.
93. Ackermann O, Darmellah-Remil A, Bernard O, Boytchev I, Staiti G, Gonzalès E, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Primary Prophylaxis of Bleeding in Children With High-Risk Gastroesophageal Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1 oct 2022;75(4):491-6.
94. Harpavat S, Hawthorne K, Setchell KDR, Rivas MN, Henn L, Beil CA, et al. Serum bile acids as a prognostic biomarker in biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Hepatology.* 1 mars 2023;77(3):862-73.
95. Guérin F, Charre L, Jasienski S, Duché M, Franchiabella S, Bernard O, et al. The efficacy of surgical shunts to treat severe portal hypertension after a Kasai procedure for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* mars 2019;54(3):531-6.
96. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* févr 2017;66(2):320-7.
97. Gana JC, Cifuentes LI, Gattini D, Villarroel del Pino LA, Peña A, Torres-Robles R. Band ligation versus beta-blockers for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 sept 2019;2019(9):CD010546.
98. Kim KY, Kim TH, Lee JM, Yi NJ, Kim HY, Moon JS, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children. *Sci Rep.* 18 févr 2021;11(1):4134.
99. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg.* déc 2015;50(12):2124-7.
100. Yonemura T, Yoshibayashi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, Furusho K. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg.* sept 1999;86(9):1139-43.
101. Losay J, Piot D, Bougaran J, Ozier Y, Devictor D, Houssin D, et al. Early liver transplantation is crucial in children with liver disease and pulmonary artery hypertension. *J Hepatol.* févr 1998;28(2):337-42.
102. Wildhaber BE, Rubbia-Brandt L, Majno P, Mentha G, Schäppi MG, Anooshiravani M, et al. Focal ischemic necrosis in advanced biliary atresia cirrhosis. *Pediatr Transplant.* juin 2008;12(4):487-91.

103. Amir AZ, Sharma A, Cutz E, Avitzur Y, Shaikh F, Kamath BM, et al. Hepatoblastoma in Explanted Livers of Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2016;63(2):188-94.
104. Uno S, Kataoka TR, Okajima H, Taura K, Sakurai T, Haga H. Perihilar cholangiocarcinoma in an explanted liver after Kasai operation for biliary atresia: A case report and literature review. *Pathol Int.* nov 2020;70(11):888-92.
105. FILFOIE (Filère de santé maladies rares du foie de l'adulte et de l'enfant), et al. Recommandations visant à optimiser la prise en charge médicale globale des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte. 2016.
106. Osman D, Djibré M, Da Silva D, Goulenok C, group of experts. Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. *Ann Intensive Care.* 9 nov 2012;2(1):46.
107. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant.* août 2012;16(5):426-37.