

Archives de pédiatrie xxx (2011) xxx–xxx

Atrésie des voies biliaires : une urgence diagnostique et thérapeutique

Biliary atresia: A condition requiring urgent diagnosis and treatment

C. Chardot*, D. Debray

Groupe médicochirurgical d'hépatologie pédiatrique, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Résumé

Tout ictère néonatal persistant au-delà de deux semaines de vie impose un diagnostic étiologique urgent, avec un premier bilan comportant au minimum un examen de la couleur des selles et un dosage de la bilirubine totale et conjuguée. En cas de cholestase néonatale (CN) confirmée, l'hypovitaminose K doit être systématiquement prévenue par l'injection de vitamine K1 et l'enfant doit être adressé rapidement dans un centre spécialisé. L'atrésie des voies biliaires (AVB) est la première cause de CN. Son diagnostic est urgent, car les chances de succès du traitement conservateur du foie natif (intervention de Kasai ou ses variantes) décroissent rapidement avec l'âge de l'enfant. Une échographie hépatique normale n'exclut pas une AVB. Après un bilan rapide à la recherche des principales autres causes de CN, le diagnostic d'AVB peut souvent être fortement suspecté avant l'intervention, et sera confirmé par les constatations opératoires complétées si nécessaire par une cholangiographie. En cas d'échec de rétablissement du flux biliaire après l'intervention de Kasai, la cirrhose biliaire continue de progresser et conduit à la transplantation hépatique, souvent dans les premières années de vie. Actuellement, plus de 90 % des enfants atteints d'AVB peuvent vivre, avec une qualité de vivre quasi-normale pour la plupart d'entre eux. Un diagnostic et un traitement précoces de l'AVB contribuent à limiter la nécessité de transplantation hépatique dans l'enfance.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Every neonatal jaundice lasting more than 2 weeks needs urgent investigations, beginning with examination of stools colour, and blood tests with total and conjugated serum bilirubin. If neonatal cholestasis (NC) is confirmed, vitamin K should be immediately injected, and the child should be referred to a specialised centre for investigations and treatment. Biliary atresia (BA) is the first cause of NC. Its diagnosis is urgent, since the chance of success of the conservative surgical treatment (Kasai operation or variants) decreases rapidly as the age at surgery increases. Normal ultrasound scans cannot rule out BA. After prompt work-up looking for the main other causes of NC, BA can often be strongly suspected before surgery, and is confirmed by operative findings and cholangiogram if needed. In case of failure to restore the biliary drainage, biliary cirrhosis progresses and leads to liver transplantation, generally in the first years of life. Currently, more than 90 % of children with BA can live, with a close to normal quality of life for most of them. Early diagnosis and treatment of BA contribute to decrease the needs for liver transplantation in infancy and childhood.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est caractérisée par une oblitération des voies biliaires intra- et extrahépatiques, de cause(s) inconnue(s), survenant en période anté- ou immédia-

tement post-natale [1]. Son incidence est d'une naissance sur 18 000 en France métropolitaine [2], ce qui représente environ 45 nouveaux cas annuels et environ 900 enfants et adultes jeunes vivant avec cette maladie en France. Une origine génétique peut être évoquée en cas d'association avec un syndrome de polysplénie. Non traitée, l'AVB évolue vers une cirrhose biliaire

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.chardot@nck.aphp.fr (C. Chardot).

en quelques mois et conduit au décès de l'enfant dans les premières années de vie. L'AVB est une urgence diagnostique et thérapeutique, car les chances de succès de l'intervention de Kasai, qui vise à rétablir un flux biliaire vers l'intestin et à ralentir voire stopper l'évolution cirrhogène, diminuent rapidement dans les premières semaines de vie [3,4]. En cas d'échec de l'intervention de Kasai, la transplantation hépatique (réalisée souvent dans la deuxième année de vie), offre une réelle seconde chance à ces enfants. L'AVB représente environ la moitié des indications de greffe hépatique dans l'enfance.

1. FORMES ANATOMOCLINIQUES

L'AVB se présente sous deux formes anatomocliniques :

- l'AVB syndromique (~10 %), dans laquelle les lésions hépatobiliaires sont associées à une polysplénie et de façon inconstante à des anomalies intra-abdominales (situs inversus, foie médian, veine porte préduodénale, absence de veine cave inférieure rétrohépatique, malrotation intestinale) et/ou à une cardiopathie congénitale ;
- l'AVB non syndromique (~90 %), dans laquelle l'anomalie biliaire est isolée.

Plusieurs classifications chirurgicales ont été proposées, reposant sur l'anatomie du reliquat biliaire extrahépatique. La classification française individualise quatre types d'AVB [1] : la forme complète, où l'atrésie intéresse toute la voie biliaire extrahépatique, est la plus fréquente (tableau I).

2. DIAGNOSTIC

Le diagnostic étiologique de cholestase néonatale (CN) est une urgence et impose un avis et/ou une hospitalisation dans une unité médicochirurgicale spécialisée.

En effet, en cas de cholestase obstructive, et en particulier d'AVB, le pronostic dépend étroitement de la précocité de l'intervention correctrice [3,5].

2.1. Diagnostic de cholestase néonatale et mesures d'urgence

Tout ictère néonatal persistant au-delà de deux semaines de vie doit être investigué à la recherche d'une CN.

Par opposition à l'ictère à bilirubine libre, l'ictère cholestatique s'accompagne de selles décolorées (blanches, grises ou beiges) (fig. 1-3) et d'urines foncées colorant les



Fig. 1. Selles normalement colorées.

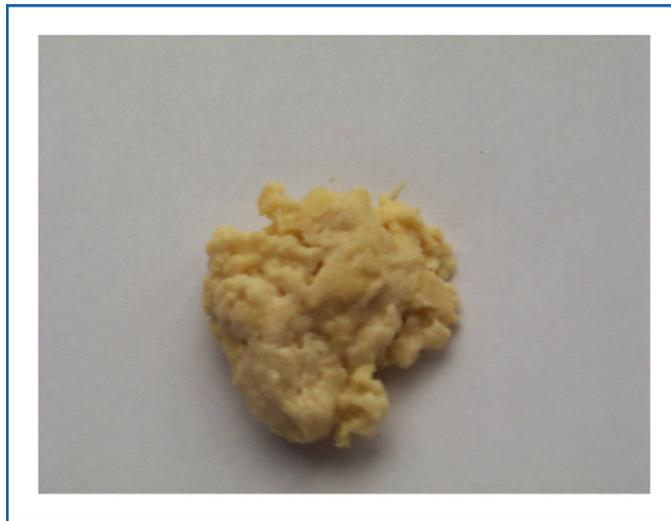


Fig. 2. Selles partiellement décolorées.

couches. Afin d'apprécier au mieux la coloration des selles, celles-ci doivent être coupées afin d'en examiner le centre et non la périphérie, qui peut être faussement colorée par les urines ictériques [6]. Le caractère complet ou partiel, et permanent ou intermittent, de la décoloration des selles, est un élément d'orientation du diagnostic étiologique.

Tableau I
Types anatomiques d'atrésie des voies biliaires.

Classification française	Incidence (%)	Description	Niveau supérieur de l'obstruction des voies biliaires extrahépatiques
Type 1	3	Atrésie limitée au cholédoque	Cholédoque
Type 2	6	Kyste du hile hépatique communiquant avec des voies biliaires intrahépatiques dystrophiques	Canal hépatique
Type 3	19	Vésicule, canal cystique et cholédoque perméables	Porta hepatis
Type 4	72	Atrésie extrahépatique complète	Porta hepatis

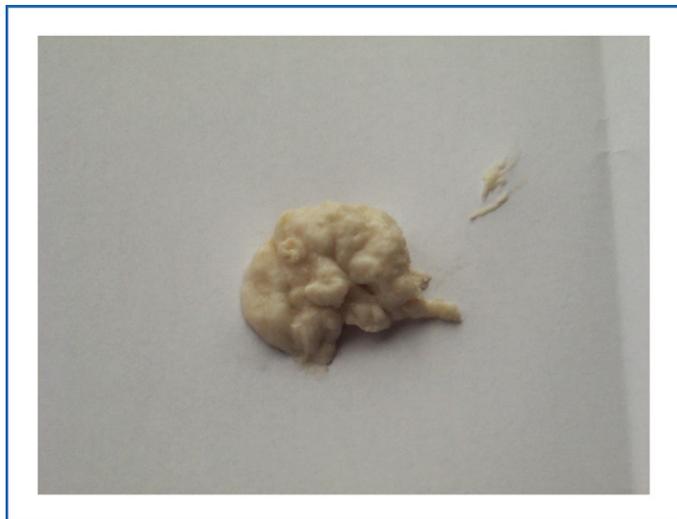


Fig. 3. Selles complètement décolorées.

L'examen clinique complet recherche en particulier : une hépatomégalie, et sa consistance, une splénomégalie, un faciès particulier et un souffle de sténose artérielle pulmonaire (syndrome d'Alagille) (tableau II).

La confirmation de la cholestase repose sur des examens biologiques simples : hyperbilirubinémie conjuguée ($> 10\%$ de la bilirubine totale), augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des transaminases en général modérée (< 10 N). L'activité sérique de la γ GT est augmentée dans les cholestases obstructives (dont l'AVB) mais peut être normale dans certaines cholestases intrahépatiques (tableau II).

L'étude de l'hémostase révèle rarement des signes d'insuffisance hépatocellulaire, mais peut révéler des signes d'hypovitaminose K (baisse des cofacteurs de la coagulation II et VII + X), liée au défaut d'absorption des vitamines liposolubles en raison du déficit en sels biliaires dans l'intestin. La coagulopathie par déficit en vitamine K peut être profonde et conduire à des hémorragies spontanées, notamment intracrâniennes.

Dès le diagnostic de cholestase, la coagulopathie doit être systématiquement prévenue par l'administration de vitamine K1 (10 mg) par voie parentérale.

2.2. Diagnostic d'atrésie des voies biliaires

Les causes de CN sont nombreuses et peuvent être classées en trois groupes :

- obstructions biliaires intra- et extrahépatiques (dont l'AVB) ;
- obstructions biliaires extrahépatiques ;
- cholestases d'origine intrahépatique (tableau II).

2.2.1. Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal de l'AVB reste exceptionnel. Si une structure kystique est détectée dans le hile du foie aux échographies anténatales, le bilan post-natal doit distinguer une forme kystique d'AVB, qui nécessite une intervention chirurgicale urgente, d'un kyste du cholédoque, dont le traitement peut, en général, être différé.

2.2.2. Clinique

Après la naissance, la triade clinique caractéristique associe :

- un ictère qui persiste après deux semaines de vie ;
- des selles décolorées, souvent de façon complète (fig. 3) et permanente, et des urines foncées. La décoloration des selles peut exister d'emblée après la naissance, ou s'installer progressivement durant les premières semaines de vie ;
- une hépatomégalie. L'état général de l'enfant est habituellement excellent et la croissance staturopondérale est normale à ce stade (signes faussement rassurants). Les signes tardifs sont : une grosse rate (hypertension portale), une ascite, des hémorragies, en particulier intracrâniennes qui peuvent être fatales (coagulopathie par défaut d'absorption de la vitamine K).

2.2.3. Échographie

L'échographie du foie est réalisée après un jeûne strict de six à 12 h (l'enfant étant perfusé), par un radiologue expérimenté : elle ne montre pas de dilatation des voies biliaires. L'AVB peut être suspectée si la vésicule biliaire est atrophique malgré le jeûne prolongé, si elle ne se contracte pas après le biberon, s'il existe un kyste dans le hile du foie, si les éléments du syndrome de polysplénie sont identifiés : rates multiples, veine porte préduodénale, absence de veine cave inférieure rétrohépatique, foie médian, situs inversus abdominal.

2.2.4. Cholangiographie

Dans les cas où la vésicule semble normale à l'échographie, une cholangiographie est nécessaire pour vérifier la perméabilité des voies biliaires. Cette cholangiographie peut être réalisée par voie percutanée (sous contrôle échographique), endoscopique rétrograde (CPRE), ou chirurgicale.

2.2.5. Biopsie hépatique

Les caractéristiques principales suggérant l'AVB sont les signes d'obstacle biliaire (bouchons biliaires, prolifération ductulaire) et l'œdème et/ou la fibrose portale. Comme dans toutes les autres causes de CN, des hépatocytes géants peuvent être observés.

2.2.6. Autres

La biochimie hépatique montre une cholestase à γ GT élevées.

La scintigraphie à l'HIDA montre une absence d'excrétion du marqueur du foie vers l'intestin, mais ceci peut être également observé dans d'autres cholestases néonatales sévères. De plus, la scintigraphie peut être faussement rassurante dans les stades précoces de l'AVB.

2.2.7. Exclusion des autres causes de cholestase néonatale

Les principales causes médicales de CN doivent être exclues. Les diagnostics différentiels de CN complète sont : le syndrome d'Alagille, les cholestases familiales fibrogènes, le déficit en α 1 antitrypsine, la mucoviscidose.

Tableau II

Principales causes de cholestase néonatale, éléments d'orientation et examens complémentaires principaux.

Causes	Éléments d'orientation	Examens complémentaires principaux
Obstructions biliaires intra- et extrahépatiques		
Atrésie des voies biliaires	Selles complètement décolorées, hépatomégalie ferme	Échographie ^a : vésicule biliaire atrophique, kyste hilair, syndrome de polysplénie ± cholangiographie
Cholangite sclérosante néonatale	Ichtyose cutanée	Cholangiographie
Obstructions biliaires extrahépatiques		
Lithiase de la voie biliaire principale	Ictère et/ou décoloration des selles	Échographie hépatique
Dilatation congénitale de la voie biliaire principale	après un intervalle libre par rapport à la naissance	+ cholangiographie
Perforation spontanée des voies biliaires		
Cholestases d'origine intrahépatique		
Syndrome d'Alagille (Paucité ductulaire syndromique)	Hypotrophie, faciès particulier, cri aigu, cardiopathie	Examen à la lampe à fente Radiographie du rachis dorsolombaire Échographie cardiaque
Déficit en alpha-1-antitrypsine	Absence de pic d'alpha-1-globulines sur l'électrophorèse des protéines	Dosage sérique de l'alpha-1-antitrypsine et génotype ZZ
Mucoviscidose	Dépistage néonatal (trypsine immunoréactive)	Do Chlore sudoral Étude moléculaire du gène
Cholestases fibrogènes familiales	Activité γ GT normale (PFIC 1 & 2) ou élevée (PFIC 3)	Biopsie hépatique Étude moléculaire des gènes
Défaut de synthèse des acides biliaires	Acides biliaires sériques élevés Activité γ GT normale Acides biliaires sériques bas	Spectrométrie de masse FAB des urines
Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale	Retard de croissance intra-utérin, atteinte neurologique, hypoglycémie, insuffisance hépatocellulaire Cirrhose micronodulaire à l'échographie	Lactate/pyruvate pré- et post-prandial Biopsie hépatique et dosage des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale Étude moléculaire des gènes nucléaires
Déficit en cortisol ou insuffisance antéhypophysaire	Hypoglycémie Hyperpigmentation (paumes, plantes) Micropénis	Cortisol, ACTH plasmatique Bilan endocrinien complet
Maladie péroxysomale	Faciès particulier Atteinte neurologique	Chromatographie des acides gras à très longue chaîne Biopsie hépatique
Maladie de Niemann-Pick type C	Splénomégalie Atteinte neurologique Lymphocytes vacuolés	Myélogramme ; biopsie hépatique
Maladie de Gaucher	Splénomégalie Atteinte neurologique	Dosage de la bêtaglucosidase leucocytaire
Fœtopathies (CMV, toxoplasmose, syphilis, rubéole)	Retard de croissance intra-utérin, splénomégalie Virurie CMV ^b	Sérologies maternelles et du nouveau-né (IgM spécifiques) Radiographies du squelette, Examen ophtalmologique : fond d'oeil, lampe à fente. Examen cyto bactériologique des urines Échographie urinaire
Infection urinaire à <i>E. Coli</i> ^c	Syndrome infectieux	
Causes diverses		
Nutrition parentérale		
Déficit en citrine		
Syndrome ARC : arthrogrypose, dysfonction rénale, cholestase		
Déficit de synthèse du cholestérol		
Post-hémolyse		
Angiome du foie		
Cholestase néonatale bénigne	Prématurité Souffrance fœtale aiguë	Diagnostic d'élimination

^a Échographie après au moins six heures de jeûne, enfant perfusé. L'examen Doppler de l'artère hépatique, qui peut être parfois prise à tort pour une voie biliaire dilatée, est recommandé.

^b La positivité de la virurie CMV au-delà de la première semaine de vie n'a aucune valeur diagnostique.

^c La persistance de l'ictère sous-antibiotiques doit conduire à réviser le diagnostic.

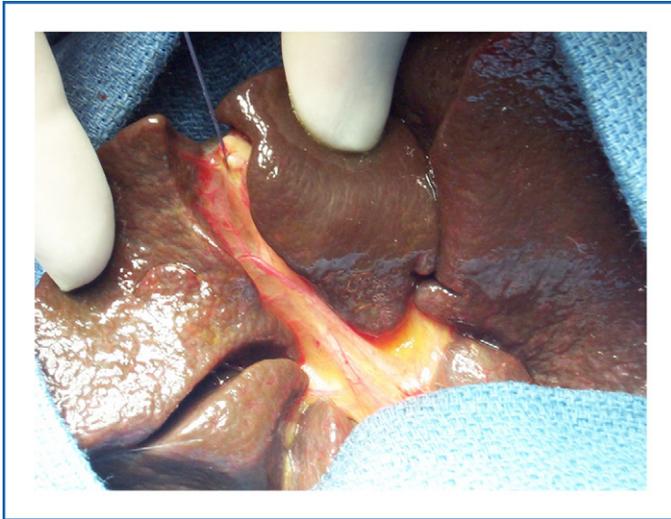


Fig. 4. Vue opératoire d'un foie atteint d'atrésie des voies biliaires. La vésicule (repérée par un fil) est réduite à un cordon fibreux. Le foie est cholestatique et fibreux.

2.2.8. En pratique

Le diagnostic d'AVB peut dans la majorité des cas être fortement suspecté avec la clinique, l'échographie et après un rapide bilan permettant d'éliminer les principales autres causes de CN. L'AVB sera confirmée par les constatations opératoires (fig. 4), complétées si nécessaire par une cholangiographie. La biopsie hépatique n'est indiquée que lorsque le diagnostic reste incertain, notamment en cas de vésicule non atrophique à l'échographie et/ou de selles partiellement décolorées (jaunes pâles). Le bilan étiologique de la CN ne doit pas être à l'origine de pertes de temps pour le traitement : en cas de doute diagnostique, la cholangiographie reste l'examen de référence pour vérifier l'intégrité de l'arbre biliaire et ne doit pas être retardée.

3. TRAITEMENT

3.1. Traitement non spécifique

Le traitement du déficit en vitamine K secondaire à la cholestase est urgent : cf supra (§2,1).

L'AVB est toujours associée à une fibrose hépatique, d'intensité variable et pouvant être à l'origine d'une HP : en raison du risque potentiel d'hémorragie digestive, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués. En l'absence d'insuffisance hépatique (tardive dans l'évolution de la cirrhose biliaire), le paracétamol peut être utilisé aux doses usuelles. La vaccination contre les virus des hépatites A et B doit être réalisée.

3.2. Intervention de Kasai

L'AVB est une urgence chirurgicale. L'intervention de Kasai (hépatoporto-entérostomie) consiste à réséquer toute la voie biliaire accessible à la chirurgie et à ventouser une anse jéjunale en Y sur le pourtour du hile du foie (porta hepatis). Plusieurs variantes techniques sont possibles, en fonction du type

anatomique d'AVB [1]. Les chances de succès de rétablissement du flux biliaire sont d'autant plus grandes que l'enfant a été opéré précocement et par une équipe expérimentée [4,5,7,8].

Lorsque l'intervention de Kasai permet de rétablir un flux biliaire vers l'intestin, les selles se recolorent (jaunes ou vertes) et l'ictère régresse progressivement. Cela peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'évolution de la cirrhose biliaire est stoppée ou notablement ralentie. Les principales complications sont :

- les cholangites bactériennes, favorisées par le contact direct entre l'intestin et les voies biliaires intrahépatiques dystrophiques, sièges d'une stase biliaire. Cette infection peut être sévère, voire fulminante ;
- l'hypertension portale (HTP) : elle survient chez au moins deux tiers des enfants après portoentérostomie, même après régression complète de la cholestase [9]. Elle expose au risque d'hémorragies digestives, parfois graves. La fibroscopie œsogastrique est indiquée dès l'apparition des premiers signes d'HTP clinique (splénomégalie) à la recherche de varices œsophagiennes ;
- le syndrome hépatopulmonaire (SHP) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : ces complications seraient dues à l'absence de détoxification par le foie de substances vaso-actives d'origine intestinale, arrivant directement dans la vascularisation pulmonaire du fait des dérivations porto-systémiques. Le SHP se manifeste principalement par une hypoxie (enfant bleu, hypocratisme digital), conséquence d'un shunt intrapulmonaire droit-gauche. Il est à dépister par une mesure de la saturation en oxygène au moins une fois par an. L'HTAP peut être à l'origine de malaises graves. L'échographie cardiaque doit être surveillée annuellement ;
- les néoplasies : comme toute cirrhose, le risque de néoplasie est augmenté, rendant nécessaire le dépistage systématique d'une tumeur hépatique après intervention de Kasai.

Au total, environ un enfant sur trois porteur d'AVB atteint l'âge de dix ans avec son foie natif et un sur cinq l'âge de 20 ans [10].

3.3. La transplantation hépatique

En cas d'échec de rétablissement du flux biliaire vers l'intestin, la cirrhose biliaire continue d'évoluer et une transplantation hépatique est nécessaire. L'AVB représente plus de la moitié des indications de greffe du foie chez l'enfant. En cas d'échec immédiat de l'intervention de Kasai, la transplantation est réalisée habituellement dans la seconde année de vie, mais peut être nécessaire parfois plus tôt (dès six mois de vie) en cas de cirrhose rapidement évolutive. Après 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 d'autres complications de la cirrhose malgré la régression de l'ictère.

Le greffon peut provenir d'un donneur d'organes décédé : rarement un foie entier, provenant d'un donneur enfant de taille proche du receveur ; plus souvent un lobe gauche (segments 2 + 3) ou un foie gauche (segments 2 + 3 + 4) obtenus après

