



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 443

Cholestase du nourrisson : Quel profil étiologique ?

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/12/2023

PAR

M. Yahya AIT LAACHIR

Né le 05 Octobre 1998 à Béni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Cholestase - Nourrisson - Cirrhose - Atrésie des voies biliaires

JURY

Mme. I. AIT SAB Professeur de Pédiatrie.	PRESIDENTE
Mme. A. BOURRAHOuat Professeur de Pédiatrie.	RAPPORTEUR
M. E.E. KAMILI Professeur de Chirurgie pédiatrique.	} JUGES
Mme. F. BENNAOUI Professeur agrégée de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدقة الله العظيم

سورة العلق الآية 1-5



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative des personnels enseignants chercheurs permanents

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie

11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie

43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie

113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale

147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie

179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie

214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique

249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements
et ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse à...

A mes très chers parents :

RISSOULI Naïma et AIT LAACHIR Abdellah

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

Je vous aime papa et maman.

A ma petite sœur : AIT LAACHIR Hajar

En cette occasion spéciale, je tiens à t'adresser des mots empreints d'affection et de gratitude. Depuis le début de notre voyage ensemble, tu as été une source incommensurable de joie, de rires et de précieux moments partagés. Ta présence illumine ma vie de manière unique, et tu es bien plus qu'une sœur, tu es une amie précieuse.

Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mon cher frère AIT LAACHIR Anass

Au-delà de ma thèse, je tiens à t'exprimer ma gratitude la plus sincère pour ta présence constante et ton soutien inconditionnel dans chaque aspect de ma vie. Ta bienveillance, ton écoute et tes conseils ont été des piliers essentiels qui ont enrichi mon parcours et façonné la personne que je suis devenue.

Ta générosité d'esprit et ton amour incommensurable sont des trésors précieux. Merci de faire partie intégrante de ma vie et d'illuminer mon chemin de ta lumière bienveillante.

A mon cher frère AIT LAACHIR Mouad

À toi, mon compagnon de vie, avec qui j'ai partagé tant de moments inoubliables, je veux exprimer toute ma gratitude. Ta présence a illuminé les chapitres les plus importants de ma vie, y compris cette période cruciale de ma thèse. Ton soutien indéfectible, ton amitié inestimable et ta compréhension profonde ont été des piliers essentiels. Nous avons grandi ensemble, ri ensemble et surmonté des défis ensemble. Merci pour chaque rire partagé, chaque épaule offerte et pour être ce frère extraordinaire qui a rendu ma vie plus riche.

A ma Grand-mère Halima

Ta sagesse infinie et ton amour inconditionnel ont été les piliers de ma vie. Merci pour chaque conseil, chaque sourire et pour être la source constante de lumière dans mon existence.

A la mémoire de mes grands-pères

À mes deux grands-pères, qui ont laissé une empreinte indélébile dans mon cœur. Et à ma grand-mère que je n'ai jamais eue la chance de connaître, votre absence est ressentie, mais votre amour persiste dans nos histoires familiales.

*A toute ma Famille surtout ma tante Rachida, ma tante
FATIMA et ma tante ZOËRA :*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon
parcours. Que ce travail soit témoignage de mes
sentiments les plus sincères et les plus affectueux.
Puisse dieu vous procure bonheur et prospérité.*

A mon cher ami ABOUCHOUKRE Ismaïl

*Il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer
ma gratitude envers toi. Tout au long de nos études
médicales, tu as été bien plus qu'un ami, tu as été un
compagnon de voyage inestimable. Nous avons
partagé des moments de joie, de défis, et même des
gardes qui ont forgé notre expérience commune.*

*Les souvenirs de nos voyages resteront gravés dans ma
mémoire, tout comme les heures passées à étudier et à
relever les défis académiques ensemble. Ta présence et
ton soutien ont été des piliers sur lesquels je pouvais
m'appuyer, et je suis reconnaissant d'avoir eu la
chance de partager ces moments significatifs de ma vie
avec toi.*

*À toi, mon meilleur ami et compagnon de route, je dis
un sincère merci. Les études médicales ont pu être
exigeantes, mais avec toi à mes côtés, chaque obstacle
est devenu une opportunité de croissance et
d'apprentissage. Merci pour ton amitié indéfectible et
pour tous les souvenirs précieux que nous avons créés
ensemble.*

A mon cher ami Mohammed GHASSOULI :

À mon cher ami, complice de tant de moments, que ce soit durant nos études ou dans d'autres aventures de la vie, je veux exprimer ma profonde reconnaissance. Les rires partagés, les défis surmontés et les souvenirs forgés ensemble ont enrichi ma vie de manière inestimable. Merci pour cette amitié précieuse qui demeure ancrée dans mon cœur.

A mon cher ami ABAID Saad Eddine :

À mon cher ami, notre amitié a évolué bien au-delà des gardes en pédiatrie. Les voyages que nous avons partagés ont ajouté des chapitres mémorables à notre histoire. De collègues pendant les gardes, nous sommes devenus les meilleurs amis, partageant des aventures et des fous rires qui resteront gravés à jamais. Merci d'avoir enrichi ma vie de ces moments inoubliables.

A mon cher ami Taha ELASSALI :

À mon ami avec qui j'ai partagé des aventures dès ma première année, chaque voyage a été une expérience inoubliable. De la découverte de nouveaux horizons à la création de souvenirs précieux, notre amitié a grandi au fil des années. Merci de rendre chaque voyage aussi spécial que notre amitié l'est pour moi.

A mon cher ami Ayoub ALGHZALI :

À mon ami, dès notre deuxième année, nous avons partagé bien plus que des études. De nos voyages ensemble à nos moments en cuisine, tu étais toujours à mes côtés. Ta présence constante a rendu chaque expérience plus spéciale, et je suis reconnaissant d'avoir un ami aussi fidèle et proche.

Au groupe LBNAYA

À mes amis ISMAÏL et SAAD, membres de LBNAYA, surnommés ainsi lors d'une garde de pédiatrie. Que ce surnom, forgé dans l'intensité de nos gardes, témoigne non seulement de notre dévouement professionnel, mais aussi de la force de notre amitié. Grâce à vous, chaque garde était plus qu'une mission, c'était une aventure marquée par la solidarité et la camaraderie.

A la mémoire de mon cher voisin ZAKI :

À la mémoire de mon cher voisin, emporté par la dure épreuve du cancer. Ta gentillesse, ton sourire et ta force resteront gravés dans nos cœurs. Puissent tes souffrances prendre fin, et que tu reposes en paix.

A mes très chers amis :

Mohammed AIT ABDELLEAH, Yassmine AMMARI, Nadia EL ASSAOUI, Aboubakre SAID, Anas ELHORCHI, Mohammed LAACHIR, Anas FADDI, Mouad SAYKOUK, Taïa EL AZHAR, Adnane ABERANE, Jihane ASMIGUEN, Sami BOUETTI, Majda ELIDRISSI ELALOUIANI, Rime Narjiss BAROUCH, Fatimaezzahra KARIM, Zakaria ESSABIRI, Omar HAFDAOUI, Ala-Iddine AIT LAARABI, Soukaina ELKACIMI, Yasser BAJJI, Oussama BABA, Amal BACAOUI, Youness TAITI, Soukaina EL KACIMI, Zakaria FARAJI, Hajar ELJOUALI

À tous les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble, à chaque souvenir gravé dans nos cœurs ! En vous souhaitant une vie longue, comblée de bonheur et de prospérité, je dédie ce travail en signe de profonde reconnaissance et de respect sincère. Vos influences ont enrichi chaque page de cette expérience.

A mes amis de football :

*ELKHALIFA Ahmed, ELKHALIFA Abdelilah, Marouane
IDRISSI, Ghali MANSOURI, Zakaria ESSABRI, Ali
NOURDDINE, Yacoub DELLOUL, Amine IFKIREN, Ilyes
BENDALI, Anas AIT CHAOUI, Yassine KZAZ, Khalid
LAHOUIDEK, Mohammed TAOUHID,*

*C'est avec une immense gratitude que je prends un
moment pour exprimer ma reconnaissance envers
chacun de vous. Notre parcours sur le terrain a été
bien plus qu'une simple pratique sportive, c'était une
aventure partagée, faite de passion, de compétition et
surtout, d'une amitié exceptionnelle*

*A toute l'équipe du service de pédiatrie du CHU Mohammed VI
et surtout à la secrétaire SARA*

*Merci énormément pour votre aide au cours de la
réalisation de ce travail*

A Tous Mes collègues.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et
diminuer leurs souffrances.*



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse : Pr. I. AIT SAB

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A notre rapporteur de thèse : Pr. A. BOURRAHOUAT

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égale que votre compétence qui mérite toute admiration.

Recevez ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse : Pr. E.E. KAMILI

Nous vous remercions vivement de l'aide précieuse que vous nous avez apporté pour la conception de ce travail. Vous avez toujours suscité notre admiration pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos connaissances.

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Veuillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse : Pr. F. BENNAOUI

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour votre rôle essentiel en tant que membre de mon jury de thèse. Votre expertise, vos conseils perspicaces et votre investissement ont été des atouts précieux dans la réalisation de ce travail académique. Merci sincèrement pour votre contribution significative à ma réussite.



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures

Figure 1: Répartition de nos patients selon l'âge	8
Figure 2: Répartition de nos patients selon le sexe.	9
Figure 3: Délai entre ictère et consultation.	9
Figure 4: Suivi de grossesse.	10
Figure 5: Bilan des TORSCH.	10
Figure 6: Type d'accouchement.	11
Figure 7: Le terme de nos patients.....	11
Figure 8: Le poids de naissance de nos patients.	12
Figure 9: Souffrance néonatale chez nos patients.	12
Figure 10: Prise de toxique chez nos patients.....	13
Figure 11: Type d'allaitement.	14
Figure 12: Développement psychomoteur chez nos patients.....	14
Figure 13: La consanguinité chez nos patients.....	15
Figure 14: Cas similaire dans la famille.....	15
Figure 15: Présence ou non d'hépatopathie dans la famille.	16
Figure 16: Présence ou non de décès dans la famille.	16
Figure 17: Type d'ictère.	17
Figure 18: Mode d'installation de l'ictère.	17
Figure 19: Type de décoloration des selles.	18
Figure 20: Caractéristique des urines.	18
Figure 21: Présence ou non de signes hémorragiques.	19
Figure 22: Répartition d'âge de début de la cholestase.	19
Figure 23: La présence du prurit.....	20
Figure 24: Présence de distension abdominale chez nos patients.	20
Figure 25: Présence d'épisode d'hypoglycémie au moment d'hospitalisation.....	21
Figure 26: Résultat de l'examen général.	22
Figure 27: Ictère au cours de l'hospitalisation.	22
Figure 28: Examen abdominal chez nos patients.	23
Figure 29: Souffle cardiaque chez nos patients.....	24
Figure 30: Taux de bilirubine conjuguée chez nos patients.....	26
Figure 31: Taux de la phosphatase alcaline chez nos patients.	26
Figure 32: Taux de GGT chez nos patients.....	27
Figure 33: Cytolyse hépatique chez nos patients.	27
Figure 34: Taux de prothrombine chez nos patients.....	28
Figure 35: Interprétation des hormones thyroïdiennes.....	28
Figure 36: Taux d'alpha-fœtoprotéine.	29
Figure 37: Taux d'albumine chez nos patients.....	29

Figure 38: Dosage du galactose urinaire.....	30
Figure 39: Dosage de l'alpha 1 antitrypsine chez nos patients.	30
Figure 40: Sérologie hépatite B chez nos patients.	31
Figure 41: Sérologie syphilitique / toxoplasmose chez nos patients.	31
Figure 42: Sérologie CMV type IGM chez nos patients.....	32
Figure 43: Résultats PCR CMV.....	32
Figure 44: Examen cyto bactériologique des urines chez nos patients.	33
Figure 45: Résultats échographie abdominale chez nos patients.....	34
Figure 46 : Echographie abdominale chez un nourrisson de 3 mois montrant une vésicule biliaire de volume réduit (1,42 cm de grand axe).....	35
Figure 47: Résultat de l'échocardiographie transthoracique chez nos patients.	36
Figure 48: Exploration chirurgicale chez nos patients.	37
Figure 49: PBH chez nos patients.....	37
Figure 50: Différentes étiologies retenues dans notre série.....	39
Figure 51: Evolution à moyen terme chez nos patients.	42
Figure 52: Cholestase chez nos patients.....	43
Figure 53: Cirrhose chez nos patients.....	43
Figure 54: l'HTP chez nos patients.....	44
Figure 55: IHC chez nos patients.	44
Figure 56: Infections chez nos patients.	45
Figure 57: Complication d'hémorragie chez nos patients.....	46
Figure 58: Segmentation hépatique selon Couinaud	49
Figure 59: Représentation schématique des variations d'abouchement des voies biliaires droites (a, b, c) et gauches (d)	50
Figure 60: Représentation schématique des gaines glissoniennes et de la plaque portale selon Couinaud	51
Figure 61 : Vascularisation artérielle de la voie biliaire principal	52
Figure 62: Les trois niveaux des voies biliaires extra hépatiques.....	53
Figure 63: Gamme colorimétrique de selles de nouveau-né.....	63
Figure 64: Différents bilans à visée diagnostic	66
Figure 65: Les examens paracliniques à visée étiologique du nourrisson atteint de cholestase	67
Figure 66: Algorithme d'évaluation de la cholestase	68
Figure 67: Modèle expérimental de stimulation de la sécrétion hépatocellulaire induite par AUCD	73
Figure 68: Options de traitement médical pour la cholestase.....	75
Figure 69: Causes traitables de la cholestase néonatale.....	77
Figure 70: Illustration schématique de la classification des types d'atrésie des voies biliaires 1 à 3	79
Figure 71: Types anatomiques d'AVB.....	80

Figure 72: Caractéristiques cliniques du syndrome de malformation splénique de l'atrésie des voies biliaires	80
Figure 73: Selles blanches mastics	84
Figure 74: Signes cliniques associés à l'AVB.....	85
Figure 75: Variables biochimiques dans l'atrésie des voies biliaires	85
Figure 76: Syndrome malformatif associé à l'AVB : polysplénie	87
Figure 77: Cholangiographie dans une atrésie des voies biliaires type 3.	88
Figure 78: Algorithme suggéré pour l'investigation des nourrissons.....	89
Figure 79: Vue opératoire d'une forme complète (type 4) d'AVB[39].....	90
Figure 80: Reliquat biliaire extrahépatique	91
Figure 81: Hépatoentérostomie, ou opération de Kasai, une anse jéjunale en Y est ventousée sur le pourtour de la plaque hilare	92
Figure 82: Vue per-opératoire d'une intervention de kasai réalisée chez un nourrisson de notre série âgé de 49 jours,	92
Figure 83: Voie de la dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine.....	95
Figure 84: Résumé des caractéristiques cliniques et de la fréquence des cas signalés chez les personnes atteintes de l'ALGS	106
Figure 85: Caractéristiques faciales typiques de l'ALGS. Vue de face (à gauche) et vue de profil (à droite)	107
Figure 86: Embryotoxon postérieur (flèches) prise par Dr Anthony Quinn.	108
Figure 87: étiologies de la cholestase	113
Figure 88 ; étiologies de la cholestase	114

Liste des tableaux

Tableau I : nombre de patients dans notre série ayant bénéficié de bilan biologique selon le bilan.....	69
Tableau II : nombre de patients dans notre série ayant bénéficié des examens paracliniques selon l'examen.....	69
Tableau III : apports nutritionnels recommandés chez les nourrissons cholestatiques chroniques	76
Tableau IV : Age moyen à l'intervention de Kasai dans différentes séries.	81
Tableau V ; Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries.....	82
Tableau VI : Incidence du syndrome de polysplénie selon les séries.....	84
Tableau VII : sensibilité de l'échographie selon différentes séries.....	86
Tableau VIII : pourcentage de l'intervention de KASAI dans différentes séries.....	91
Tableau IX : Moyenne d'âge de survenue de la tyrosinémie type 1 dans différentes séries.	96
Tableau X : Sexe ratio dans différentes séries.	97
Tableau XI : pourcentage de la cytolyse hépatique dans la tyrosinémie.	99
Tableau XII : Taux de succinylacétone dans différentes séries.....	100
Tableau XIII : Age moyen du diagnostic dans différentes séries.	102
Tableau XIV : sexe ratio dans différentes séries.	102
Tableau XV : âge moyen du diagnostic selon différentes séries.....	105
Tableau XVI : sexe ratio selon différentes séries.	105
Tableau XVII : malformations trouvées dans différentes séries.....	107



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

A1AT	:	Alpha 1 antitrypsine
AFP	:	Alpha-fœtoprotéine
ALAT	:	Alanine aminotransférase.
ALGS	:	Syndrome d'alagille
AP	:	Atrésie pulmonaire
ARNm	:	Acide ribonucléique messenger
ASAT	:	Aspartate aminotransférase.
ATCDs	:	Antécédents.
AUDC	:	Acide ursodésoxycholique
AVB	:	Atrésie des voies biliaires
BC	:	Bilirubine conjugué
BL	:	Bilirubine libre
BT	:	Bilirubine totale
CIA	:	Communication inter-auriculaire
CIV	:	Communication inter-ventriculaire
CMV	:	Cytomégalovirus
CRP	:	Protéine C réactive
CVC	:	Circulation veineuse collatérale
DS	:	Déviaton standard
ECBU	:	L'examen cytobactériologique des urines
ETT	:	Echocardiographie transthoracique
GGT	:	La gamma-glutamyl transpeptidase.
HMG	:	Hépatomégalie
HSV	:	Herpes simplex virus
HTAP	:	Hypertension de l'artère pulmonaire

HTP	:	Hypertension portale
HVA	:	Hépatite A
HVB	:	Hépatite B
IHC	:	Insuffisance hépatocellulaire
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
IU	:	infection urinaire
NN	:	Néonatale
PAL	:	Phosphatase alcaline.
PBH	:	Ponction biopsie hépatique
PC	:	Périmètre crânien
PCA	:	Persistence du canal artériel
PNAC	:	Cholestase liée à la nutrition parentérale
PNI	:	Programme national d'immunisation
SMG	:	Splénomégalie
SNN	:	Souffrance néonatale
TCA	:	Temps de céphaline activée
TCM	:	Triglycérides chaîne moyenne
TDM	:	Tomodensitométrie.
TORCH	:	Toxoplasmose, others (syphilis, hépatite B), rubéole, cytomégalovirus, virus de l'herpès.
TP	:	Taux de prothrombine
TPHA	:	Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
TSH	:	Thyréostimuline
TUDCA	:	Acide tauroursodésoxycholique
VB	:	Vésicule biliaire
VB	:	Voie basse
VBEH	:	Voies biliaires extra hépatique

VBIH : Voies biliaires intra hépatique
VBP : Voie biliaire principale
VDRL : Venereal Disease Research Laboratory
VP : Veine Porte.



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIEL ET METHODES	04
I. Type d'étude	05
II. Population étudiée	05
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
3. Les limites	05
III. Méthode	05
IV. Analyse statique des données	06
V. Considération éthique	06
RESULTATS	07
DISCUSSION	47
RAPPELS	48
I. Embryologie	48
1. Embryogenèse des voies biliaires intra-hépatiques	48
2. Embryogenèse des voies biliaires extra-hépatiques	48
II. Anatomie	49
1. Segmentation du foie :	49
2. Voies biliaires intra-hépatiques	50
3. Voies biliaires extra-hépatiques	51
III. Physiologie biliaire	54
1. Formation de la bile	54
2. Composition de la bile	54
3. Rôles de la bile	56
IV. Physiopathologie de la cholestase	57
1. Mécanisme de la cholestase	57
2. Conséquences de la cholestase	57
V. Épidémiologie de la Cholestase des Nourrissons	60
1. Cholestases Néonatales	60
2. Cholestases Génétiques	61
3. Autres Causes	61
4. Inégalités de Genre	61

5. Race et Géographie	61
6. Prématurité	61
VI. Diagnostic positif	62
1. Signes cliniques	62
2. Bilans paraclinique	65
VII. Prise en charge thérapeutique	70
1. Prise en charge symptomatique	70
2. Prise en charge étiologique	77
VIII.Étiologie de la Cholestase des Nourrissons	78
ATRESIE DES VOIES BILIAIRES	79
I. Epidémiologie	81
1. Incidence	81
2. Age de l'intervention de KASAI	81
3. Le sexe :	82
II. Facteurs de risques	82
III. Diagnostic positif	83
1. Signes cliniques	83
2. Signes biologiques	85
3. Bilan radiologique	86
IV. Prise en charge thérapeutique	90
1. Opération de Kasai : hépato-porto-entérostomie	90
V. Pronostic	93
VI. Dépistage	93
VII. Dépistage	
TYROSINEMIE	94
I. Définition :	94
II. Rappels physiologiques et physiopathologiques :	94
1. Métabolisme de la Tyrosine :	94
2. Rôle de la Tyrosine :	95
III. Epidemiologie	96
1. L'âge	96
2. Le sexe	97
IV. Diagnostic positif	97
1. Signes cliniques	98

2. Signes biologiques	99
V. Traitement de la tyrosinémie	100
INFECTION A CMV	101
I. Epidémiologie	101
1. L'âge	102
2. Le sexe	102
II. Diagnostic positif	103
1. Signes cliniques	103
2. Signes biologiques	103
III. Traitement	103
SYNDROME D'ALAGILLE	104
I. Epidémiologie	104
1. L'âge	104
2. Le sexe	105
II. Diagnostic positif	105
1. Diagnostic clinique et paraclinique	105
2. Diagnostic génétique	108
III. Traitement	108
La galactosémie	109
I. Définition	109
II. Diagnostic clinique et paraclinique	109
Maladie de Niemann–Pick	111
I. Définition	111
II. Manifestation clinique et paraclinique	111
III. Traitement	112
RECOMMANDATIONS	115
CONCLUSION	116
ANNEXE	118
RESUMES	124
BIBLIOGRAPHIE	131



INTRODUCTION



La cholestase du nourrisson est une condition médicale préoccupante qui affecte les tout-petits dans leurs premiers mois de vie. Elle se caractérise par une perturbation du flux biliaire normal, entraînant une accumulation de bile dans le foie. Cette accumulation peut avoir des conséquences graves sur la santé des nourrissons, y compris des lésions hépatiques potentiellement irréversibles[1].

Les cholestases représentent un groupe de troubles hépatiques complexes qui posent de nombreux défis en matière de diagnostic, de prise en charge et de compréhension épidémiologique. Ces affections, englobent un large éventail de pathologies allant des formes néonatales rares aux cholestases chroniques. L'impact clinique et socio-économique de ces maladies ne peut être sous-estimé, et elles constituent un domaine d'étude crucial dans les hépatopathies[2].

L'épidémiologie des cholestases chez les nourrissons varie considérablement en fonction de l'âge, du sexe, de la géographie et de nombreux autres facteurs. Les facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques contribuent à la complexité de la présentation clinique et des résultats chez les patients atteints de cholestases, ce qui rend le diagnostic clinique souvent difficile. Le diagnostic des cholestases chez les nourrissons pose un défi majeur, car il implique une évaluation clinique soigneuse, une batterie de tests biologiques et des procédures d'imagerie avancées. Les biomarqueurs spécifiques, les tests génétiques et les techniques d'imagerie jouent un rôle clé dans l'identification de la cause sous-jacente de la cholestase.

La prise en charge des patients atteints de cholestases est multidisciplinaire et exige une collaboration étroite entre les gastro-entérologues, les hépatologues, les pédiatres, les radiologues, les chirurgiens et les spécialistes de la génétique médicale. Les traitements varient en fonction de la cause sous-jacente de la cholestase et peuvent inclure des approches médicales, chirurgicales ou interventionnelles.

Cependant, la complexité des diagnostics et l'absence de traitements curatifs pour de nombreuses formes de cholestase laissent de nombreux patients confrontés à des défis médicaux, psychosociaux et financiers considérables[3].

Dans le cadre de cette thèse, nous explorerons en détail les problèmes diagnostiques et de prise en charge des cholestases, en nous penchant sur l'épidémiologie de ces affections, les enjeux du diagnostic clinique et biologique, ainsi que les difficultés qui persistent dans la gestion de ces patients. Cette recherche vise à améliorer notre compréhension des cholestases, à informer les pratiques cliniques et à contribuer à l'amélioration des soins et des résultats pour les individus touchés par ces maladies complexes.

Les objectifs de cette thèse sont les suivants, en se concentrant sur l'épidémiologie, les étiologies les plus fréquentes, ainsi que les défis diagnostiques et de prise en charge des cholestases chez les nourrissons :

- 1. Analyser l'Épidémiologie des Cholestases du Nourrisson :**
- 2. Identifier les étiologies les plus courantes :**
- 3. Évaluer les difficultés liées au diagnostic précoce et à la prise en charge des cholestases chez les nourrissons :**
- 4. Évaluer les Approches de Prise en Charge :**
- 5. Et enfin proposer des Recommandations pour une Meilleure Prise en Charge :**



MATERIEL ET METHODES



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de nourrissons ayant un ictère cholestatique au service de pédiatrie B du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 05ans, allant de janvier 2018 au Décembre 2022.

II. Population étudiée:

1. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu tous les patients porteurs d'un ictère cholestatique clinique et biologique.

2. Critères d'exclusion :

Sont exclus :

- Les dossiers incomplets
- Les cholestases à résolution rapide (résolution dans quelques semaines avec un bilan hépatique demeuré normal pendant quelques mois)

3. Les limites:

Les limites de cette étude, comme toute étude rétrospective, sont la difficulté d'exploitation de certains dossiers incomplets.

III. Méthode :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, des registres d'hospitalisation, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), où on précise l'identité, les principaux antécédents personnels et familiaux, les données cliniques et paracliniques, l'étiologie retenue, les traitements reçus et l'évolution de la maladie.

IV. Analyse statique des données :

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel Microsoft 365 pour Windows.

V. Considération éthique :

La considération éthique était respectée à savoir l'anonymat et la confidentialité des informations notées sur les dossiers des malades.



RESULTATS



Notre étude a trouvé 62 cas confirmés de cholestase

I. Epidémiologie :

1. Age :

- ≤ 3 mois 47 cas
- 3 mois – 6 mois Neuf cas
- 6 mois – 1 an Cinq cas
- 1 an – 2 ans Un cas

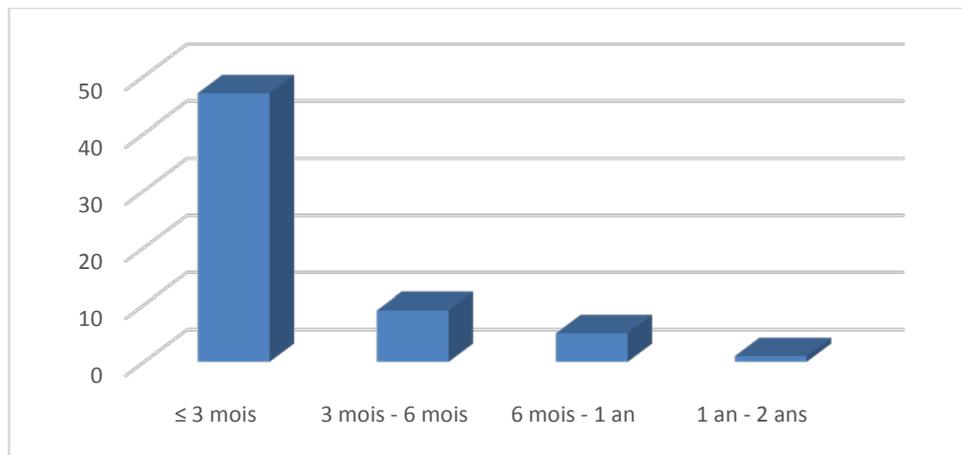


Figure 1: Répartition de nos patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 100 jours.

2. Sexe :

Notre série comporte 33 garçons (soit 53,2%) et 29 filles (soit 46,8%). Le sexe ratio est de 1,13.

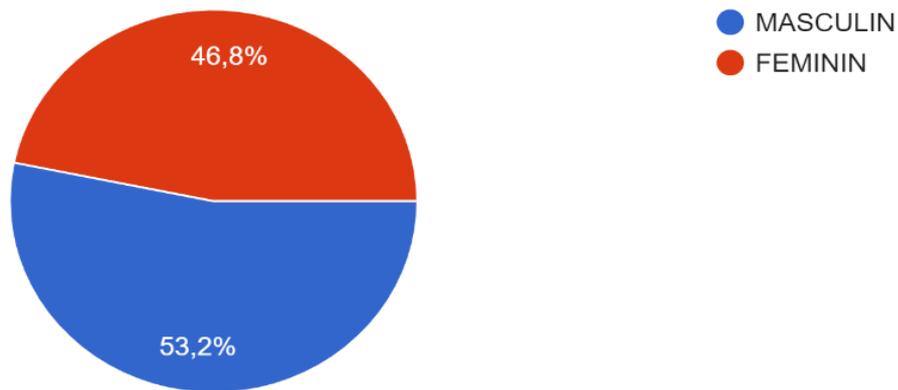


Figure 2: Répartition de nos patients selon le sexe.

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

1.1. Personnels :

a. Délai entre ictère et consultation :

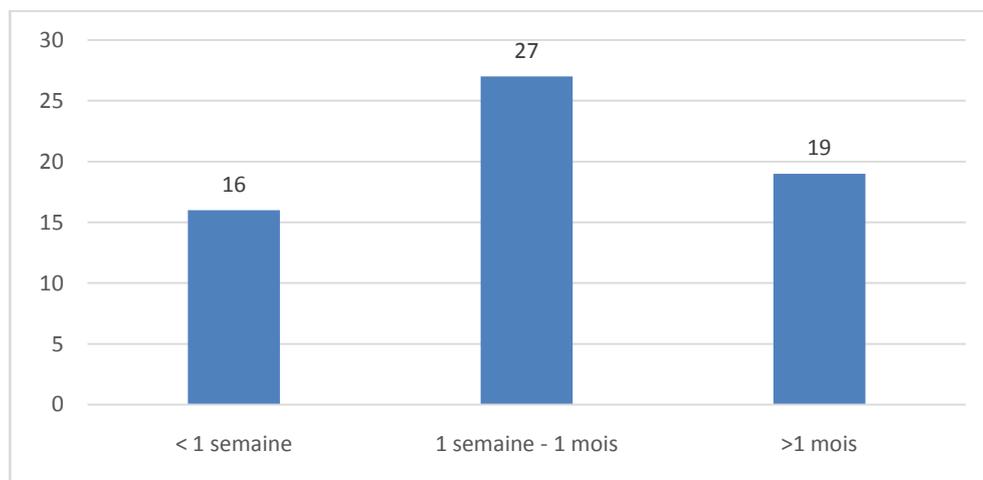


Figure 3: Délai entre ictère et consultation.

Dans notre série 16 cas ont consulté en moins d'une semaine après l'apparition de l'ictère, tandis que 27 ont consulté entre une semaine et un mois, et 19 après un mois.

b. Suivi de grossesse

GROSSESSE
62 réponses

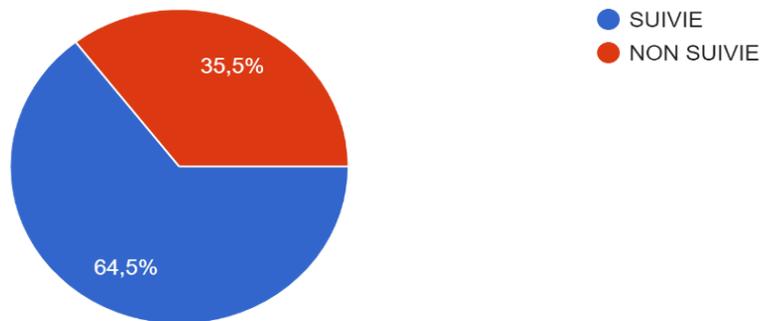


Figure 4: Suivi de grossesse.

22 cas dans notre série avaient une grossesse non suivie.

c. Sérologie TORSCH

TORSCH
62 réponses

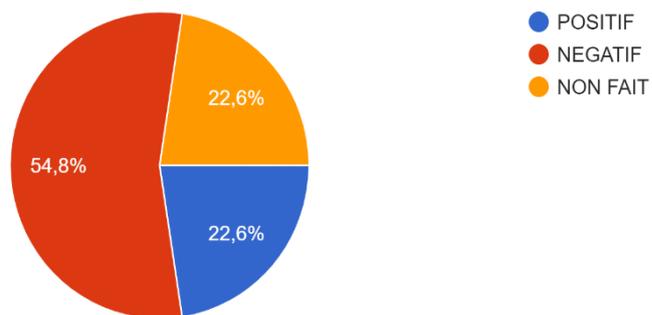


Figure 5: Bilan des TORSCH.

14 cas avaient une infection TORSCH au cours de la grossesse.

d. Type d'accouchement

TYPE D'ACCOUCHEMENT

62 réponses

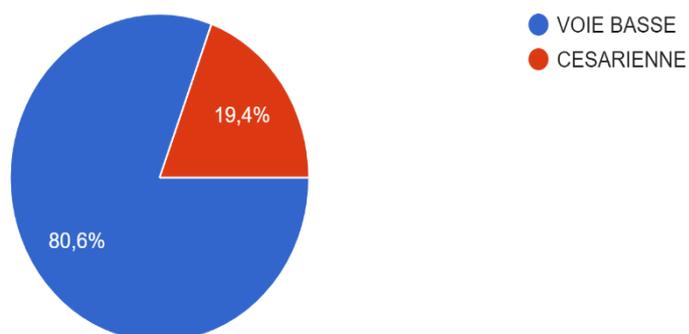


Figure 6: Type d'accouchement.

12 cas ont subi une césarienne.

e. Le terme

TERME

62 réponses

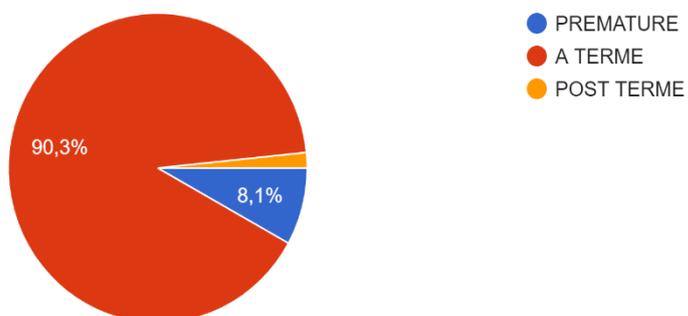


Figure 7: Le terme de nos patients.

Cinq cas de prématurité et 1 cas de post-terme ont été noté dans notre série.

f. Le poids de naissance de nos patients

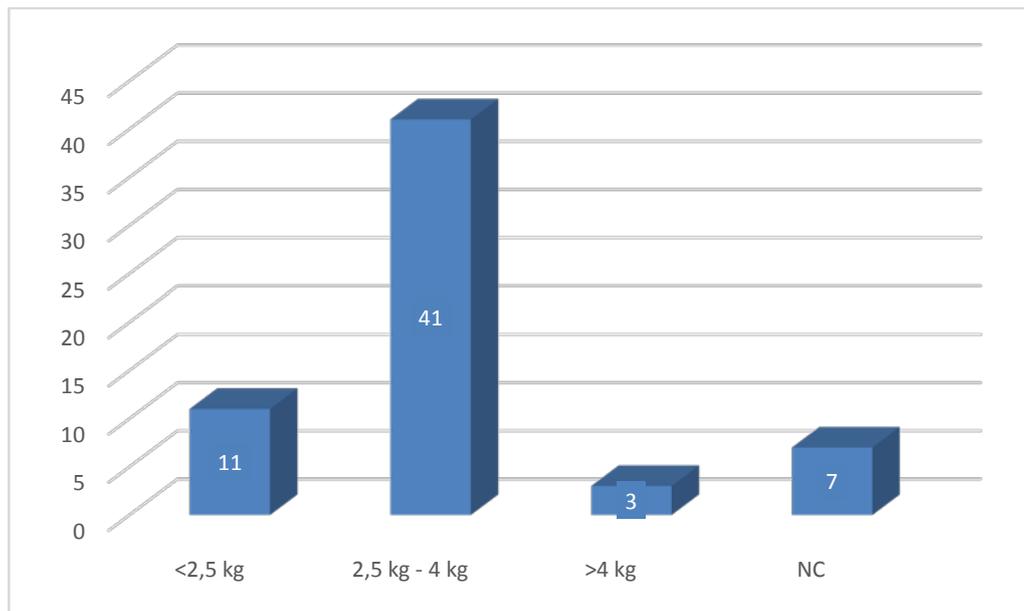


Figure 8: Le poids de naissance de nos patients.

Parmi les 62 cas, 11 étaient hypotrophes.

g. Souffrance néonatale chez nos patients

SOUFRANCE NEONATALE

62 réponses

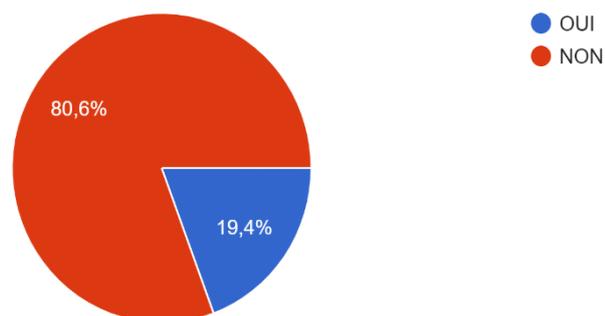


Figure 9: Souffrance néonatale chez nos patients.

Dans notre série 12 cas avaient une souffrance néonatale.

h. Prise de toxique chez nos patients

PRISE DE TOXIQUE
62 réponses

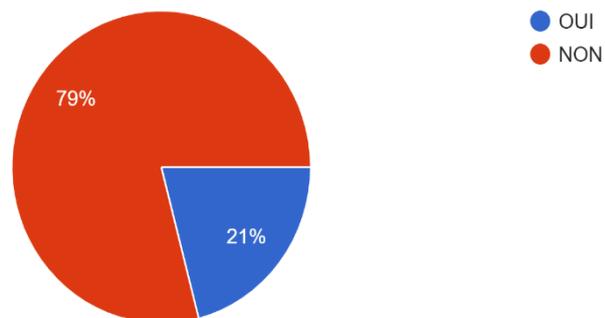


Figure 10: Prise de toxique chez nos patients.

13 cas de consommation de produits alimentaires inappropriés pour l'âge ont été enregistrés

- Ferraga : cinq cas
- Dattes : deux cas
- Miel : deux cas
- Mixtures : quatre cas

i. Type d'allaitement

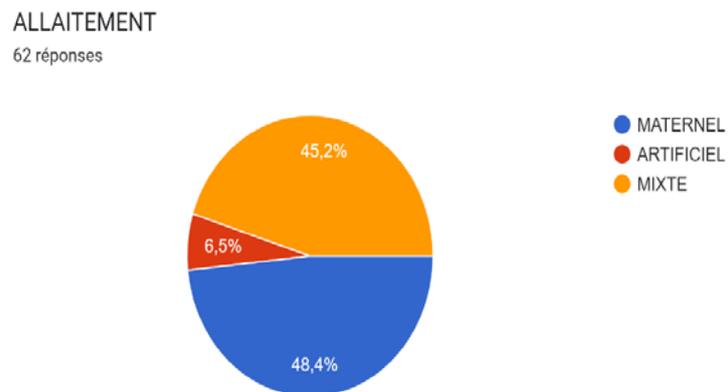


Figure 11: Type d'allaitement.

Quatre cas ayant reçu une préparation pour nourrissons, 30 cas d'allaitement maternel et 28 mixte.

j. Développement psychomoteur chez nos patients

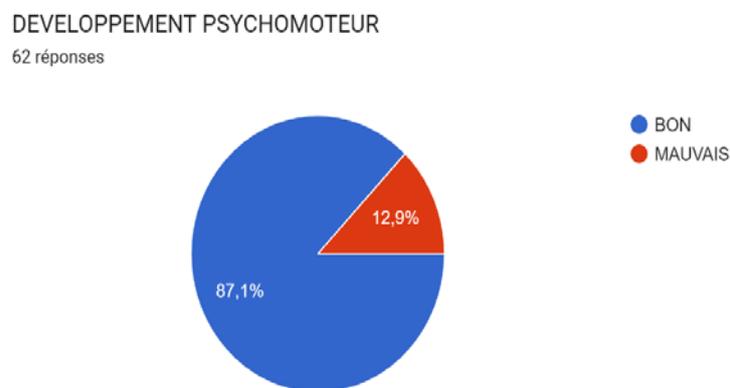


Figure 12: Développement psychomoteur chez nos patients.

Huit cas avaient un retard de développement psychomoteur.

1.2. Familiaux

a. La consanguinité chez nos patients

CONSANGUINITE PARENTS

62 réponses

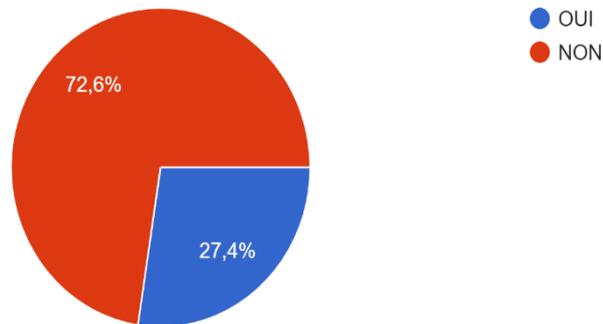


Figure 13: La consanguinité chez nos patients.

17 cas de consanguinité dont 10 du 1^{er} degré et sept du 2^{ème}.

b. Cas similaire dans la famille

CAS SIMILAIRE DANS LA FAMILLE

62 réponses

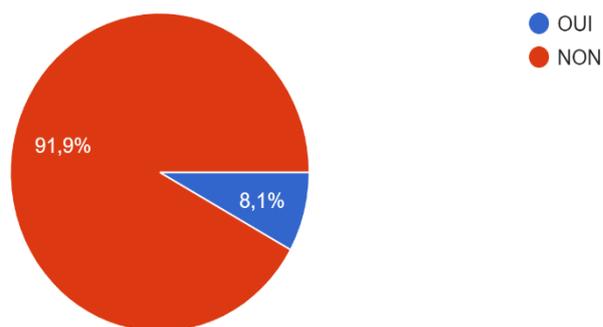


Figure 14: Cas similaire dans la famille.

Cinq cas ayant un cas similaire dans la famille.

c. Présence ou non d'hépatopathie dans la famille

HEPATHOPATHIE DANS LA FAMILLE

62 réponses

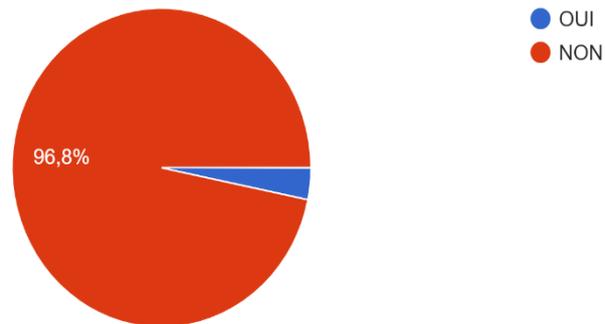


Figure 15: Présence ou non d'hépatopathie dans la famille.

Deux cas ayant une hépatopathie dans la famille.

d. Présence ou non de décès dans la famille

DECES DANS LA FRATERIE/FAMILLE

62 réponses

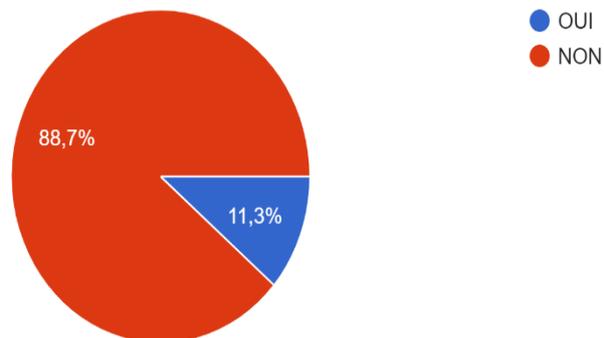


Figure 16: Présence ou non de décès dans la famille.

Nous avons noté sept décès dans la famille dans notre série.

2. Signes fonctionnels :

2.1 Type d'ictère

ICTERE
62 réponses

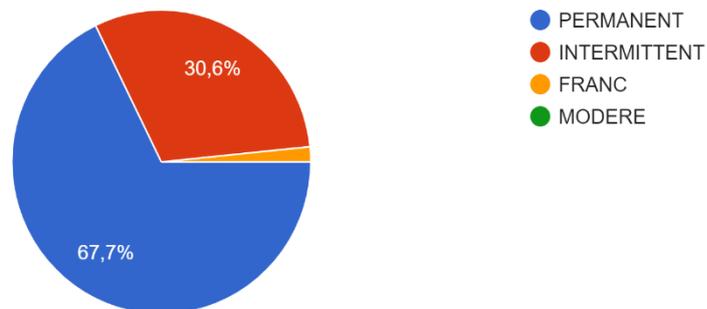


Figure 17: Type d'ictère.

42 cas dans notre série avaient un ictère permanent tandis que 19 avaient un ictère intermittent.

2.2 Mode d'installation de l'ictère

MODE D'INSTALLATION
62 réponses

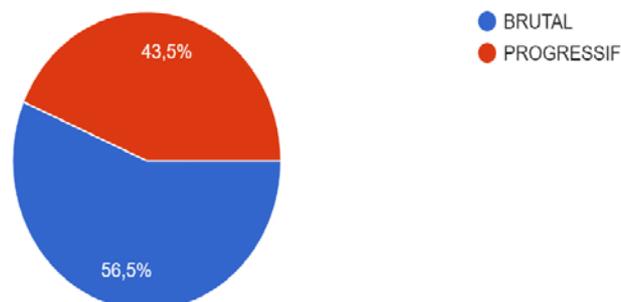


Figure 18: Mode d'installation de l'ictère.

Le mode d'installation de l'ictère était brutal chez 35 cas et progressif chez 27.

2.3 Type de décoloration des selles

DECOLORATION DES SELLES

62 réponses

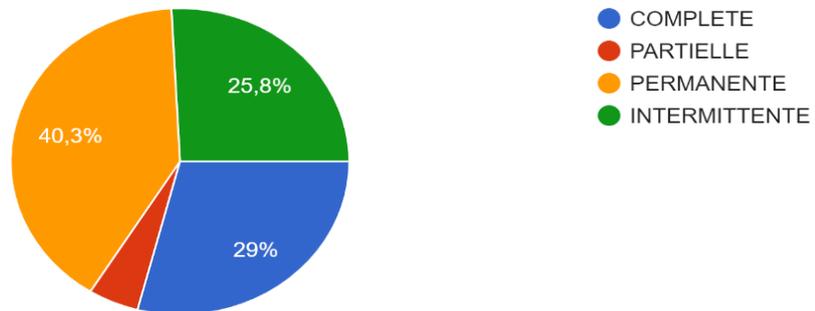


Figure 19: Type de décoloration des selles.

La décoloration des selles était permanente chez 25 cas, complète chez 18 cas, intermittente chez 16 et partielle chez trois cas.

2.4 Caractéristique des urines

URINES FONCEE

62 réponses

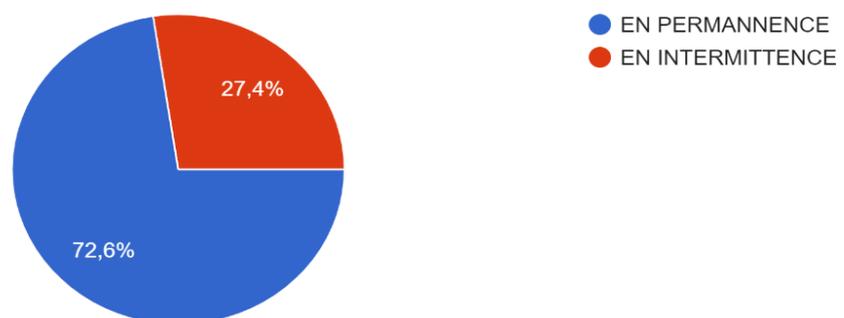


Figure 20: Caractéristique des urines.

Les urines foncées ont été trouvés en permanence chez 45 cas et en intermittence chez 17.

2.5 Présence ou non de signes hémorragiques

SIGNES HEMMORAGIQUES

62 réponses

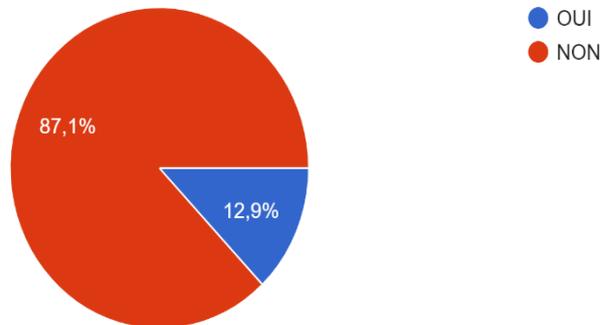


Figure 21: Présence ou non de signes hémorragiques.

2.6 Répartition d'âge de début de la cholestase

54 cas dans notre série avaient des signes hémorragiques type hémorragie digestive au moment de leurs admissions.

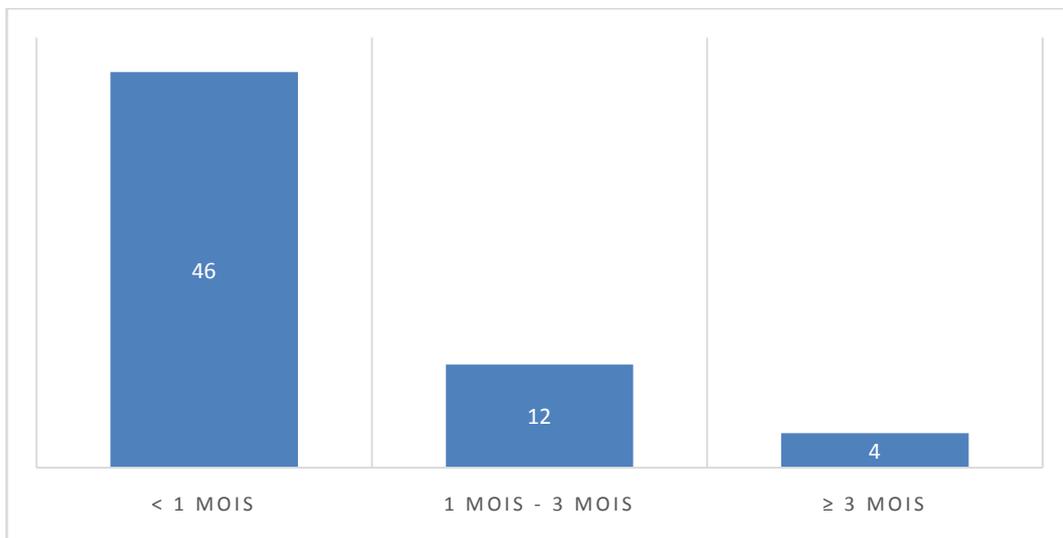


Figure 22: Répartition d'âge de début de la cholestase.

46 cas dans notre série avaient un début de cholestase avant un mois.

2.7 La présence du prurit

PRURIT
62 réponses

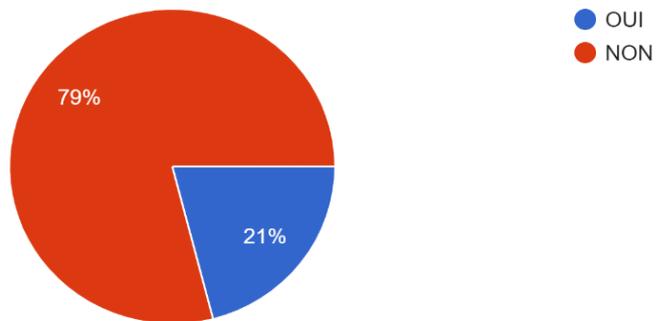


Figure 23: La présence du prurit.

Le prurit a été trouvé chez 79% des patients ayant un âge supérieur ou égal à 5 mois.

2.8 Présence de distension abdominale chez nos patients

DISTENSION ABDOMINALE
62 réponses

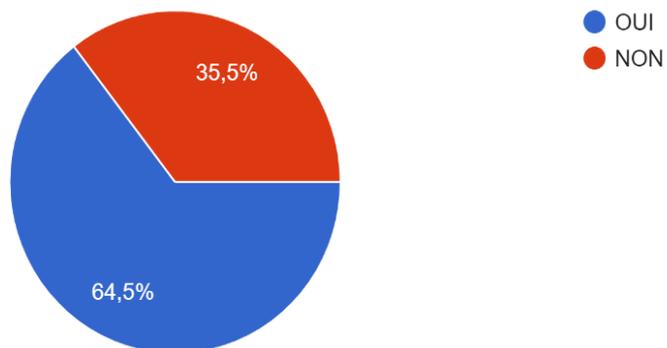


Figure 24: Présence de distension abdominale chez nos patients.

40 cas dans notre série avaient une distension abdominale au moment de leur admission.

2.9 Présence d'épisode d'hypoglycémie au moment d'hospitalisation

EPISODE D'HYPOGLYCEMIE

62 réponses

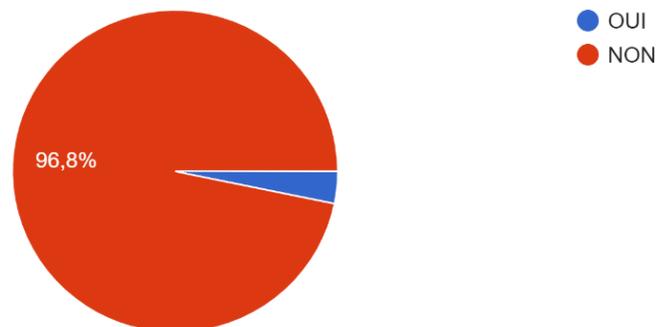


Figure 25: Présence d'épisode d'hypoglycémie au moment d'hospitalisation.

Deux cas dans notre série avaient un épisode d'hypoglycémie au moment d'hospitalisation.

III. Examen clinique :

On a trouvé une hypotrophie chez 35 cas.

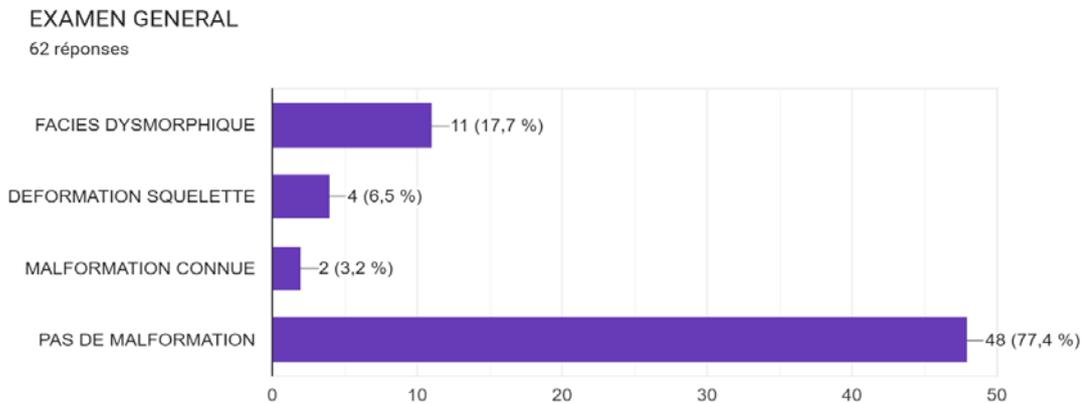


Figure 26: Résultat de l'examen général.

L'examen général a trouvé :

- 11 cas ayant un faciès dysmorphique
- Quatre déformations squelettiques
- Deux malformations connues dont une malformation anorectale et une polydactylie des Quatre membres
- 48 cas sans malformation à l'examen général

1. Ictère au cours de l'hospitalisation

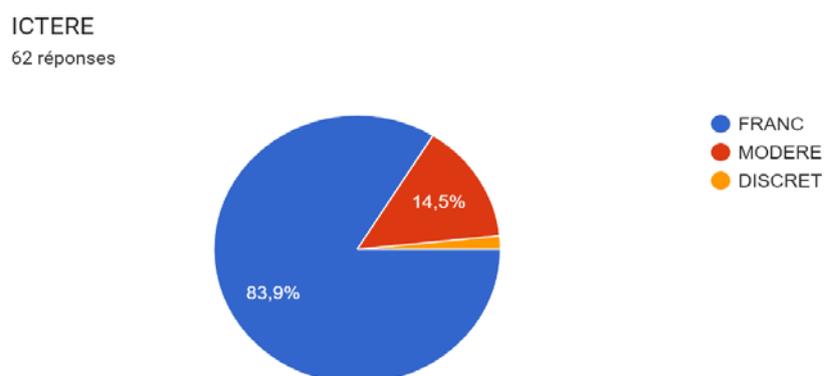


Figure 27: Ictère au cours de l'hospitalisation.

52 cas dans notre série avaient un ictère franc, neuf modérés et un cas d'ictère discret au moment de leurs hospitalisations.

2. Examen abdominal chez nos patients

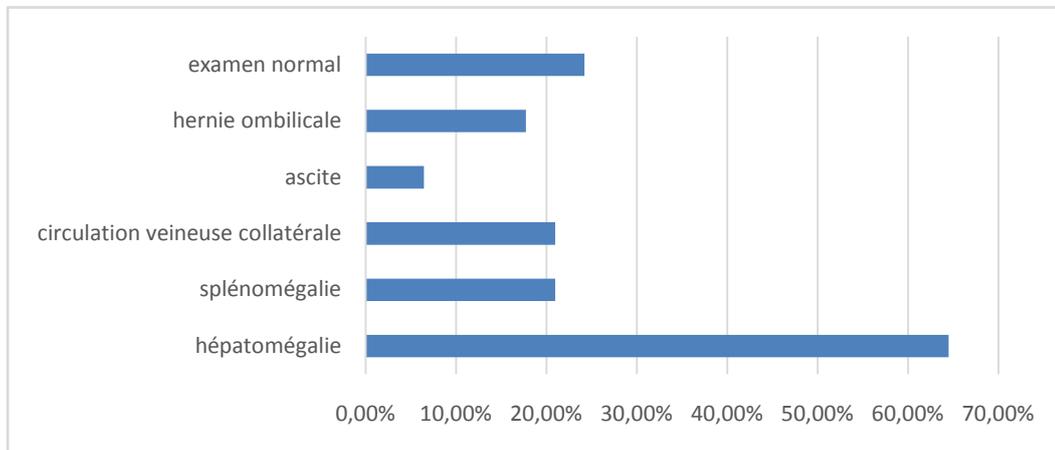


Figure 28: Examen abdominal chez nos patients.

L'examen abdominal a objectivé dans notre série :

- 40 cas d'hépatomégalie
- 13 cas de splénomégalie
- 13 cas de circulation veineuse collatérale

3. Souffle cardiaque chez nos patients

SOUFFLE CARDIAQUE
62 réponses

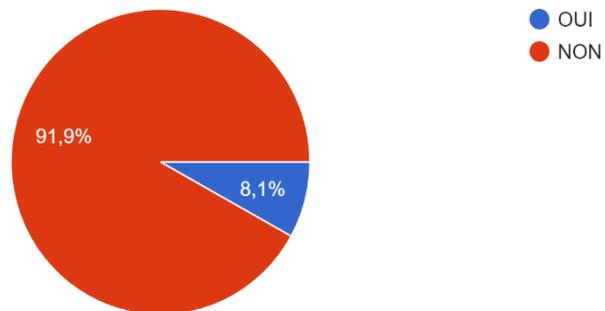


Figure 29: Souffle cardiaque chez nos patients.

Dans notre série 5 cas avaient un souffle cardiaque au moment de leurs admissions.

IV. Autres examens :

1. Ostéoarticulaire :

- Signes de rachitisme (aspect de bourrelets épiphysaire, aspect de chapelet costal) chez deux cas
- Malformations des pieds type pied bot varus équin chez un patient

2. Neurologique :

Cicatrice chirurgicale temporale gauche d'hématome sous dural.

3. Des membres :

Polydactylie des quatre membres.

4. Ophtalmologique :

Leucocorie bilatérale.

5. Cardiologique :

Situs inversus chez deux cas.

V. Données para cliniques :

1. Bilan biologique :

1.1. Taux de bilirubine conjuguée chez nos patients

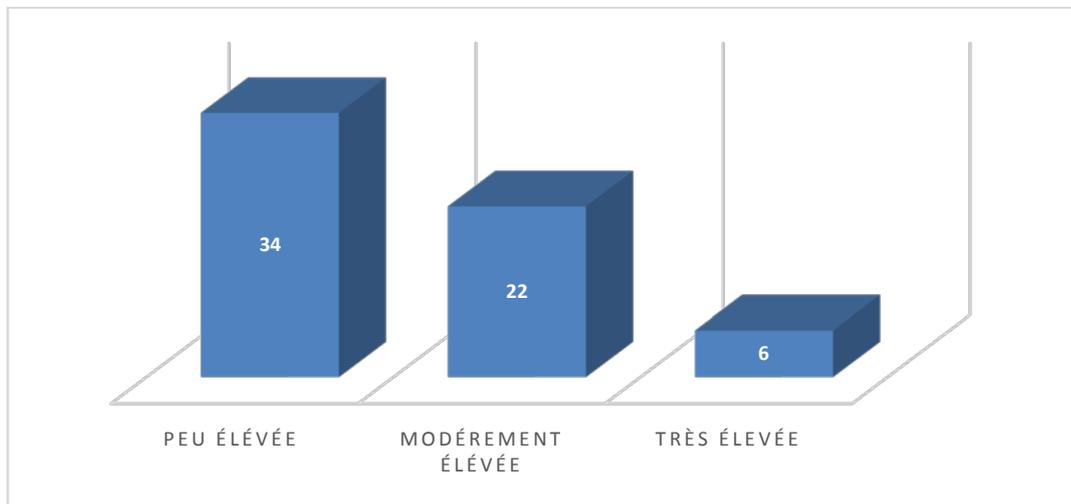


Figure 30: Taux de bilirubine conjuguée chez nos patients.

Dans notre série 34 patients avaient un taux peu élevé, 22 modérément élevé et six avec un taux très élevé de bilirubine conjuguée.

1.2. Taux de la phosphatase alcaline chez nos patients

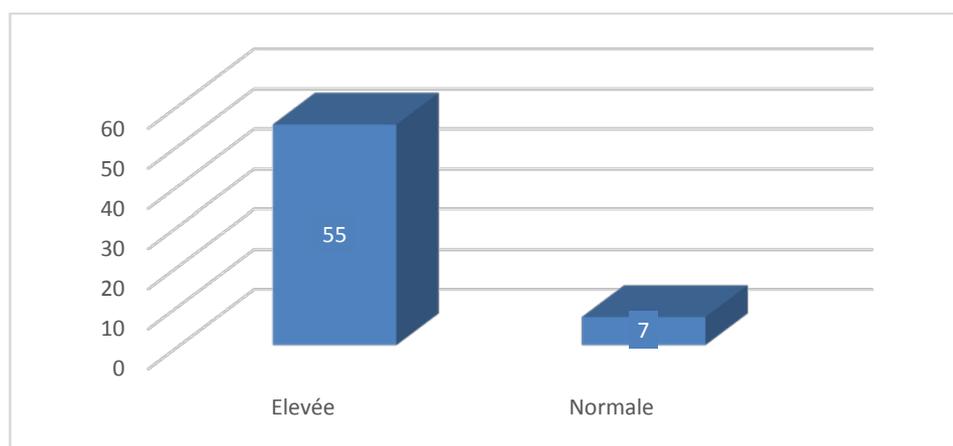


Figure 31: Taux de la phosphatase alcaline chez nos patients.

55 cas de nos patients avaient un taux élevé et sept avec un taux normal de la PAL.

1.3. Taux de GGT chez nos patients

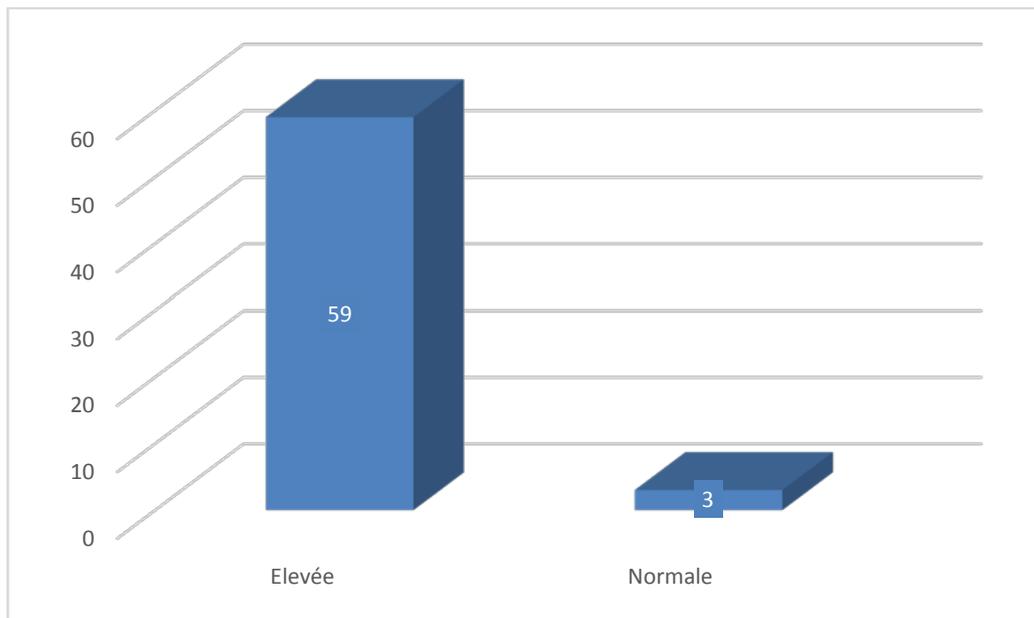


Figure 32: Taux de GGT chez nos patients.

59 patients avaient un taux élevé de GGT et trois avaient un taux normal.

1.4. Cytolyse hépatique chez nos patients

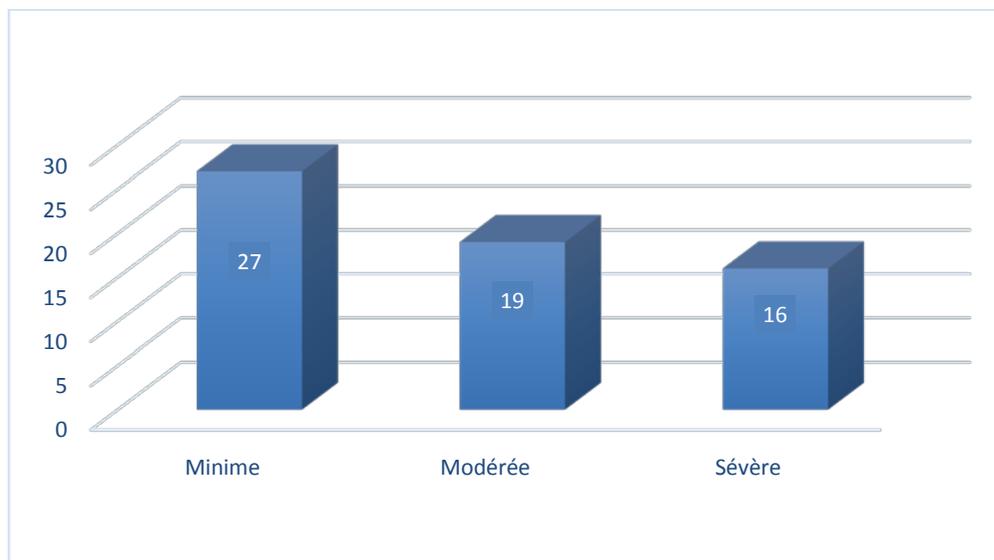


Figure 33: Cytolyse hépatique chez nos patients.

27 patients avaient une cytolysé hépatique minime, 19 modérée et 16 sévère.

1.5. Taux de prothrombine chez nos patients

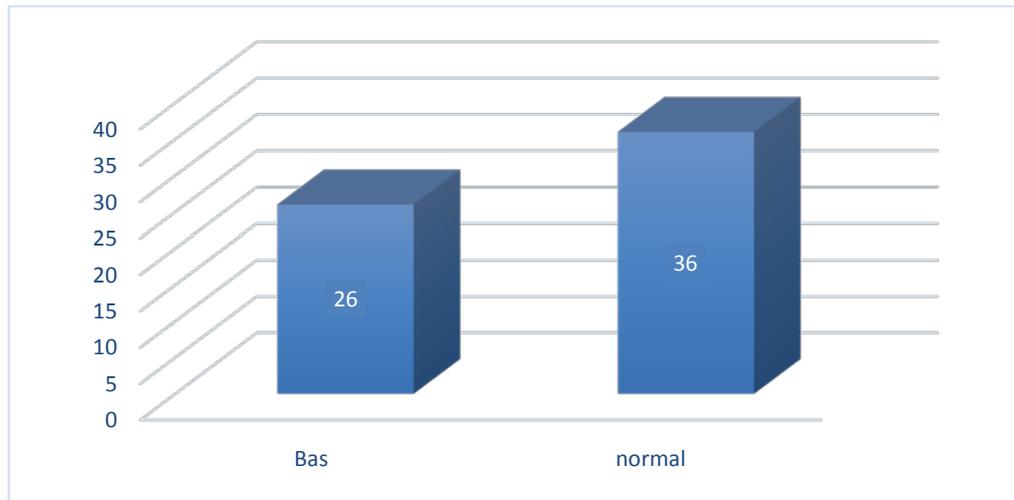


Figure 34: Taux de prothrombine chez nos patients.

26 de nos patients avaient un TP bas.

1.6. Chromatographie des acides aminés sanguins

Le taux de tyrosine était augmenté chez 12 cas.

1.7. Dosage de succinyl acetone urinaire

Neuf cas avaient un dosage positif.

1.8. Interprétation des hormones thyroïdiennes

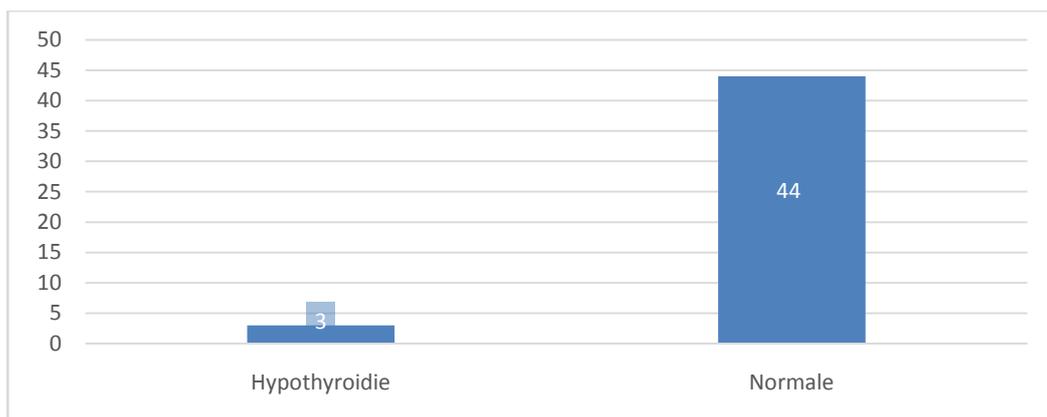


Figure 35: Interprétation des hormones thyroïdiennes.

Trois cas dans notre série avaient une hypothyroïdie.

1.9. Taux d'alpha-fœtoprotéine

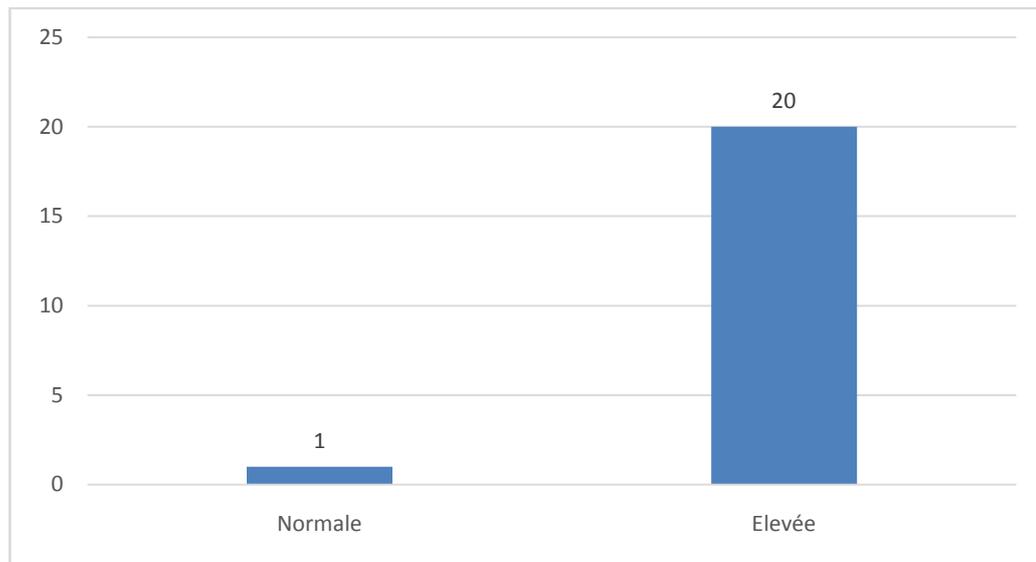


Figure 36: Taux d'alpha-fœtoprotéine.

21 patients ont bénéficié du dosage de l'AFP dont 20 avaient un taux élevé dont le taux minimal était de 5,5 et le taux élevé était de 50 000.

1.10. Taux d'albumine chez nos patients

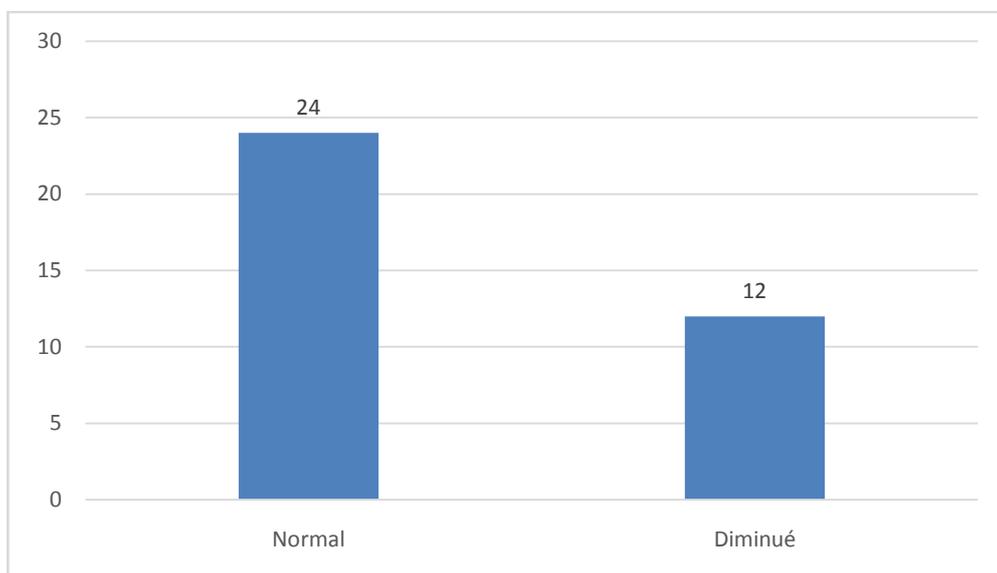


Figure 37: Taux d'albumine chez nos patients.

36 patients ont bénéficié d'un dosage d'albumine dont 12 cas avaient un taux diminué.

1.11. Dosage du galactose urinaire

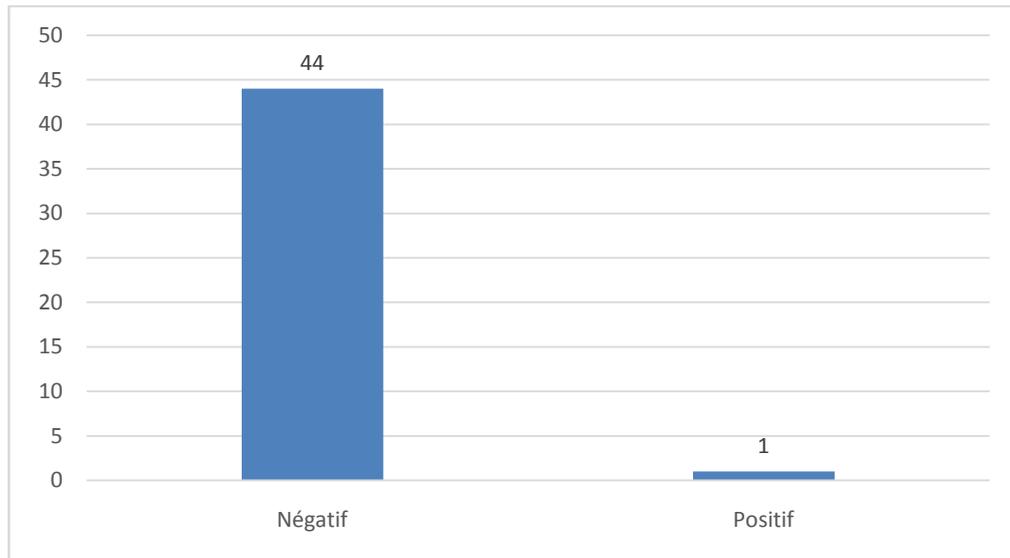


Figure 38: Dosage du galactose urinaire.

45 patients ont bénéficié du dosage du galactose dont un cas avait un dosage positif.

1.12. Cholesterol total :

39 cas ont bénéficié d'un dosage du cholestérol total dont sept avaient une valeur élevée.

1.13. Dosage de l'alpha 1 antitrypsine chez nos patients

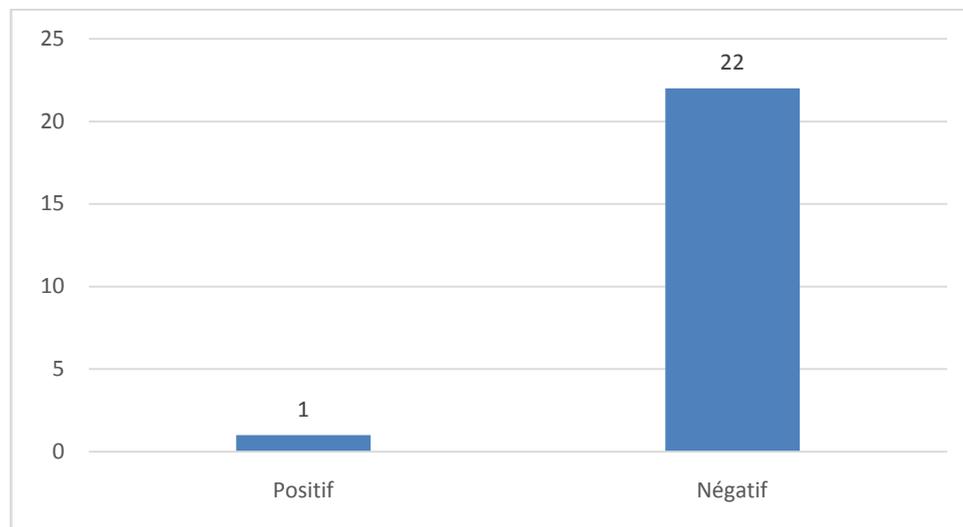


Figure 39: Dosage de l'alpha 1 antitrypsine chez nos patients.

23 de nos patients ont bénéficié de ce dosage dont un cas avait un déficit en alpha 1 antitrypsine.

1.14. Sérologie hépatite B chez nos patients

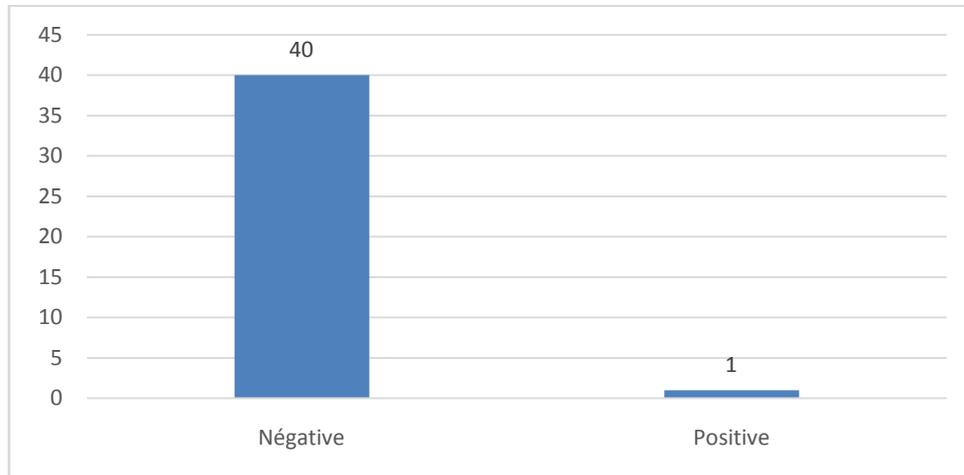


Figure 40: Sérologie hépatite B chez nos patients.

Dans notre série 41 patients ont bénéficié de cette sérologie dont un cas avait une sérologie positive.

1.15. Sérologie syphilitique / toxoplasmose chez nos patients

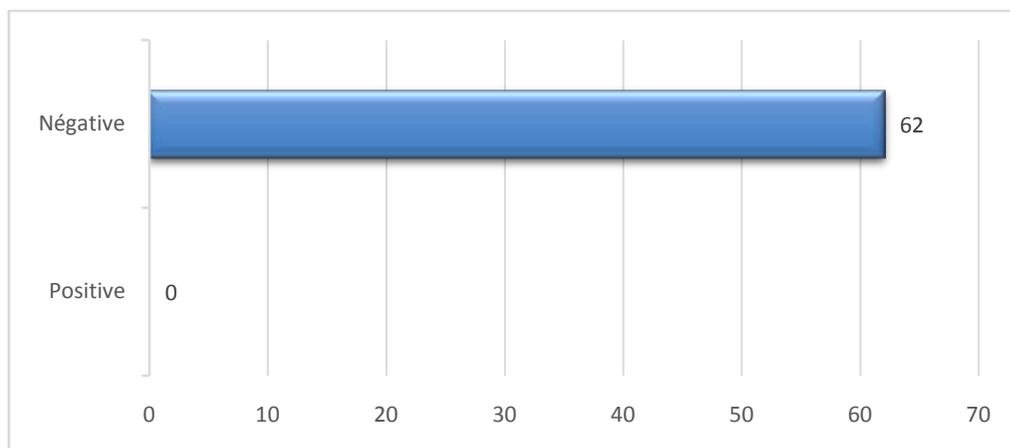


Figure 41: Sérologie syphilitique / toxoplasmose chez nos patients.

Tous nos patients ont bénéficié de cette sérologie dont toutes les sérologies étaient négatives.

1.16. Sérologie CMV type IGM chez nos patients

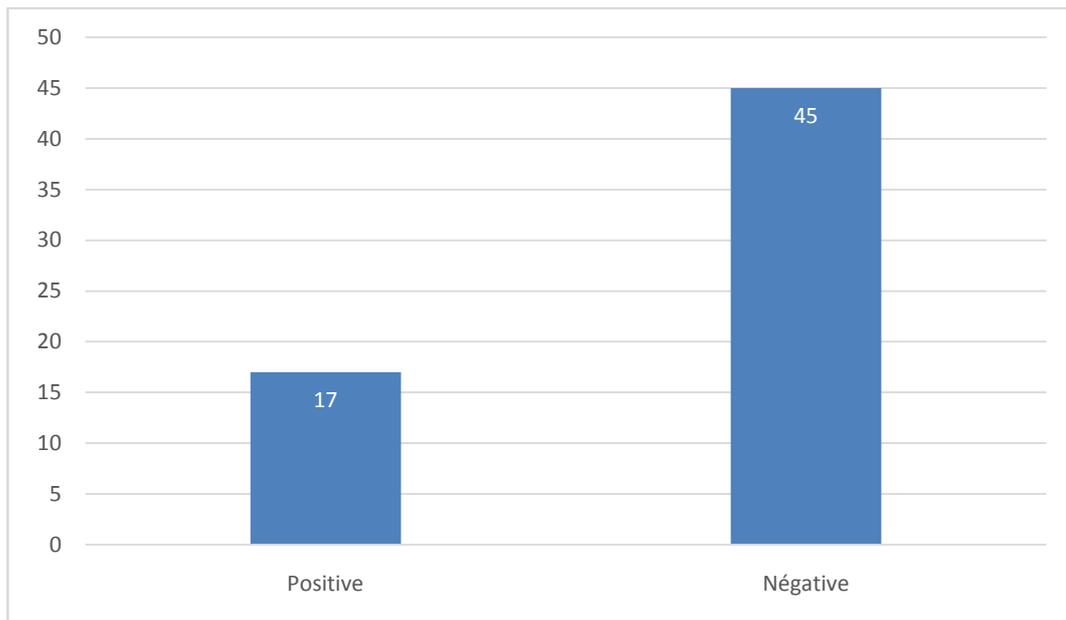


Figure 42: Sérologie CMV type IGM chez nos patients.

Parmi les 62 cas 17 avaient une sérologie CMV positive.

1.17. Résultats PCR CMV

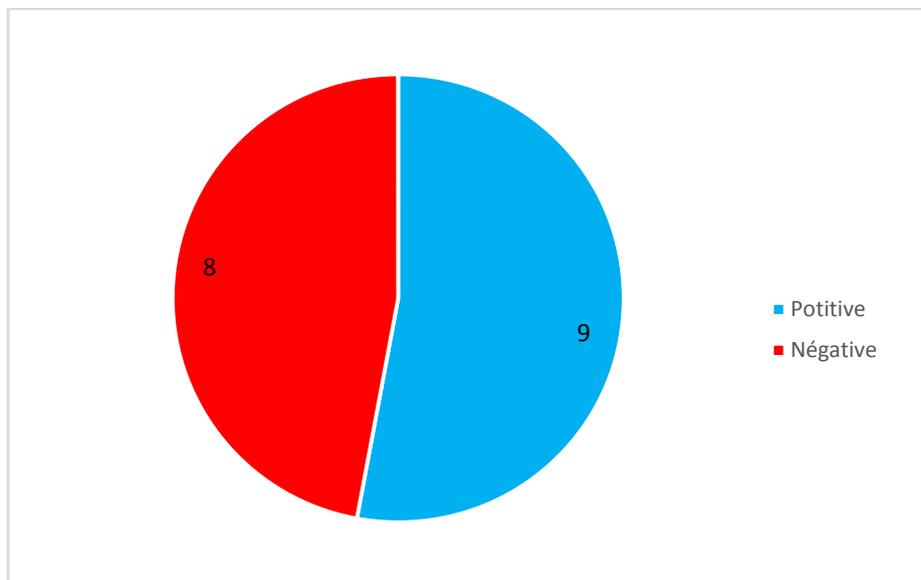


Figure 43: Résultats PCR CMV.

Dans notre étude 9 cas avaient une PCR CMV positive.

1.18. Examen cyto bactériologique des urines chez nos patients

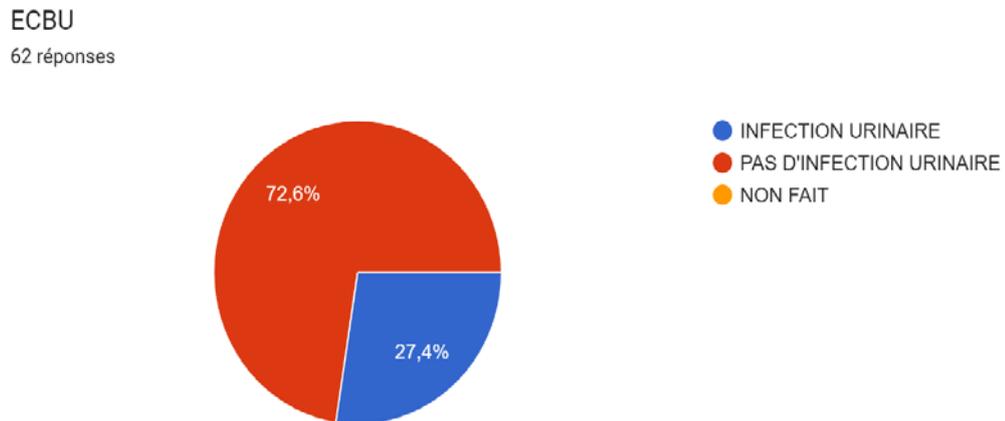


Figure 44: Examen cyto bactériologique des urines chez nos patients.

Tous nos patients ont bénéficié de cet examen dont 17 avaient une infection urinaire.

2. Examen ophtalmo :

43 patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique

- 40 cas avaient un examen ophtalmo normal
- Un cas avec Oedème papillaire avec hémorragie en tâche
- Un autre avec Atrophie péripapillaire
- 3 ème cas avec Cataracte bilatérale

3. RX thorax :

61 cas ont bénéficié d'une radiographie thoracique dont 57 étaient normales, deux cas ayant une cardiomégalie et deux cas ayant des signes de situs inversus (opacité cardiaque droite, poche à air gastrique droite).

4. RX rachis dorsolombaire :

61 cas ont bénéficié d'une radiographie du rachis dorsolombaire dont 59 étaient normales et :

- Un cas ayant une image en aile de papillon
- Deux cas ayant des signes de rachitisme

5. Echographie abdominale :

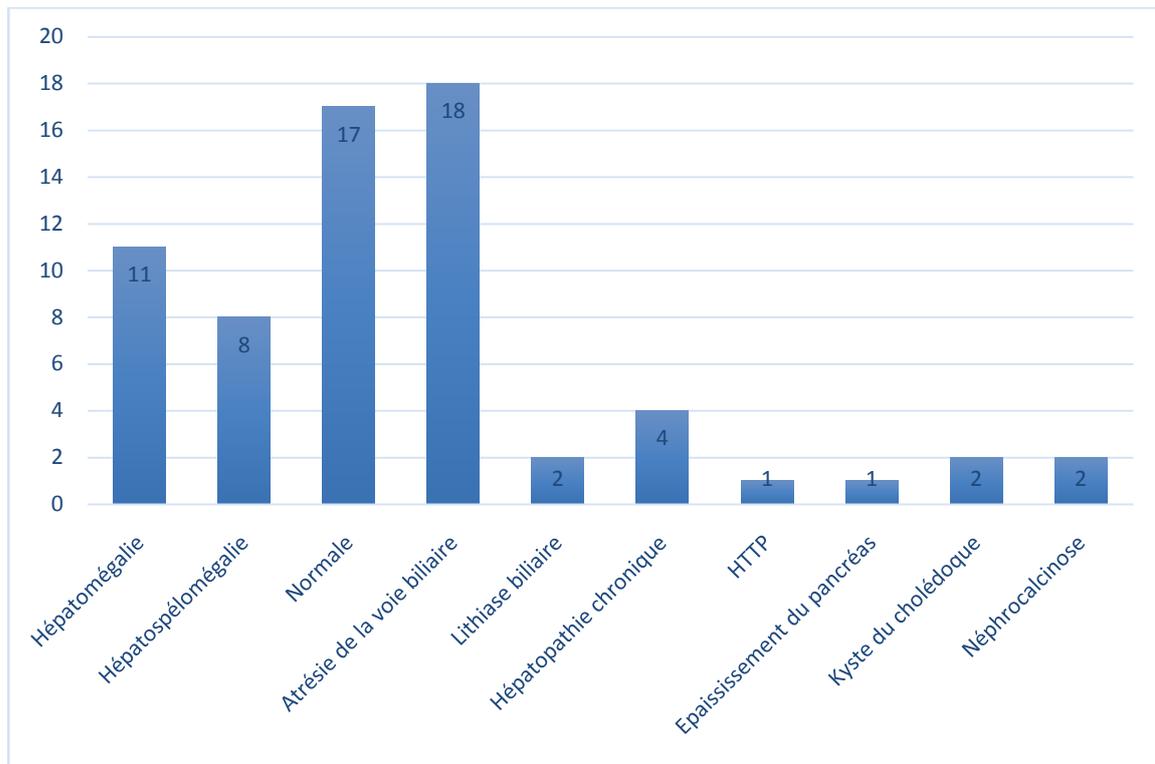


Figure 45: Résultats échographie abdominale chez nos patients.

Tous nos patients ont bénéficié de cet examen dont :

- L'HMG était trouvée chez 11 cas
- La SMG chez huit
- L'AVB chez 18 (12 cas confirmés et 6 suspectés)

L'examen était normal chez 17 cas



Figure 46 : Echographie abdominale chez un nourrisson de 3 mois montrant une vésicule biliaire de volume réduit (1,42 cm de grand axe)

6. Echocardiographie transthoracique :

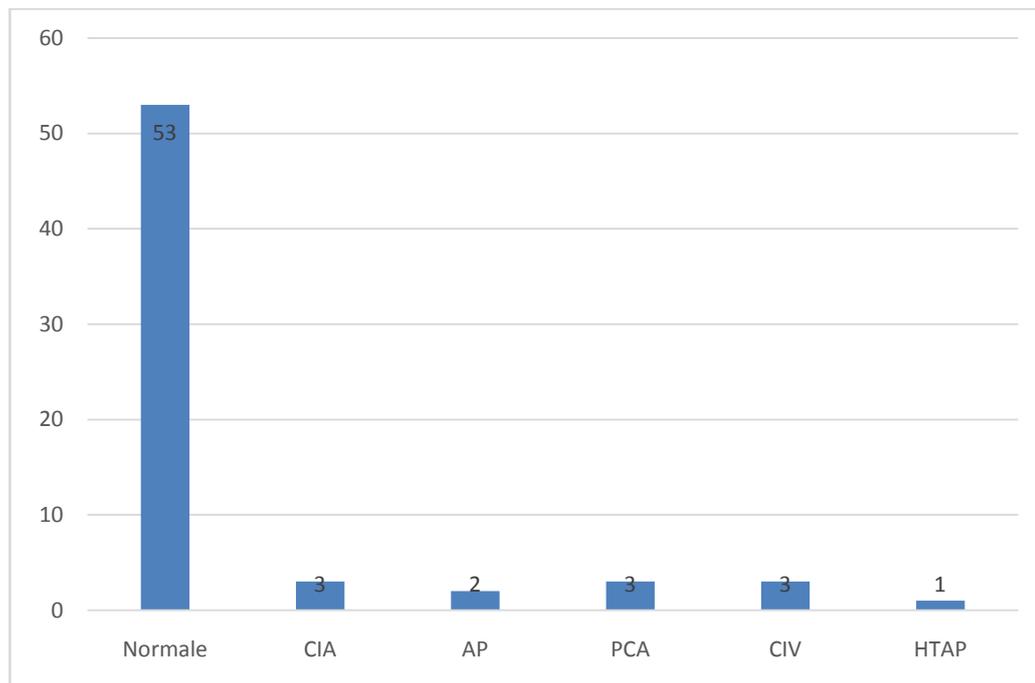


Figure 47: Résultat de l'échocardiographie transthoracique chez nos patients.

Tous nos patients ont bénéficié de cet examen dont :

- Trois avaient une CIA, deux une AP, trois PCA, trois CIV, un cas d'HTAP, deux cas de situs inversus et 53 patients avaient une ETT normale

7. Exploration chirurgicale :

EXPLORATION CHIRURGICALE

62 réponses

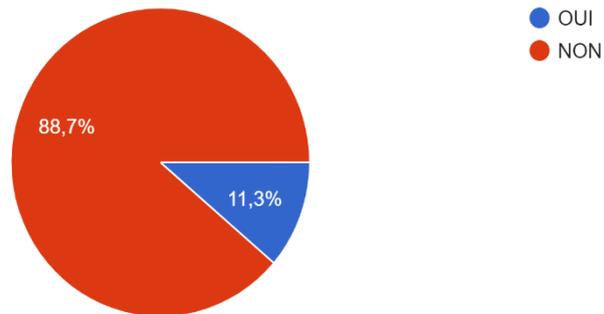


Figure 48: Exploration chirurgicale chez nos patients.

Sept patients ont eu une exploration chirurgicale.

8. Autres bilans paracliniques :

8.1. DBS (Dried Blood Spot = papier buvard) :

19 cas ont bénéficié de cet examen dont un cas: était positif.

8.2. Pbh

PONCTION BIOPSIE DU FOIE

62 réponses

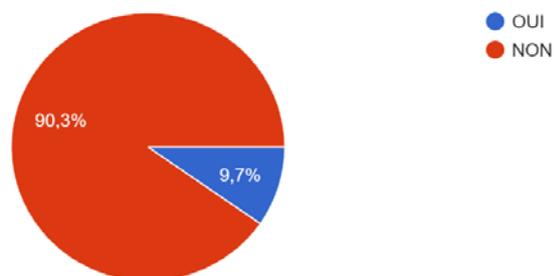


Figure 49: PBH chez nos patients.

Dans notre série six cas ont bénéficié d'une PBH.

8.3. Resultat pbh

- Aspect fortement évocateur d'une paucité ductulaire avec cirrhose
- Lésions dégénératives hépatocytaires avec fibrose émettant des septas porto-portes et porto-caves et des lésions de portite modérée
- Cholestase hépatique prolifération ductulaire un nodule en faveur d'une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques avec cirrhose possible. Atrésie du canal hépatique (reliquat fibreux). Vésicule biliaire d'histologie normale.
- Aspect morphologique de ductopénie avec fibrose disséquante pouvant rentrer dans le cadre d'un syndrome d'ALLAGILE
- Cirrhose hépatique avec prolifération ductulaire
- Petite fibrose

8.4. IRM hypophysaire :

L'IRM hypophysaire a été faite chez un cas montrant :

- Une hypoplasie et atrophie antéhypophysaire

8.5. Bili IRM :

La Bili IRM a été faite chez deux patients montrant :

- Un aspect en faveur d'une atrésie des voies biliaires de forme kystique avec vésicule et cholédoque perméables
- Un aspect d'image membranaire du bas cholédoque avec dilatation des voies biliaires intra et extra hépatique

8.6. TDM cérébrale

La TDM cérébrale a été faite chez un patient montrant une craniosténose complexe.

VI. Etiologies retenues :

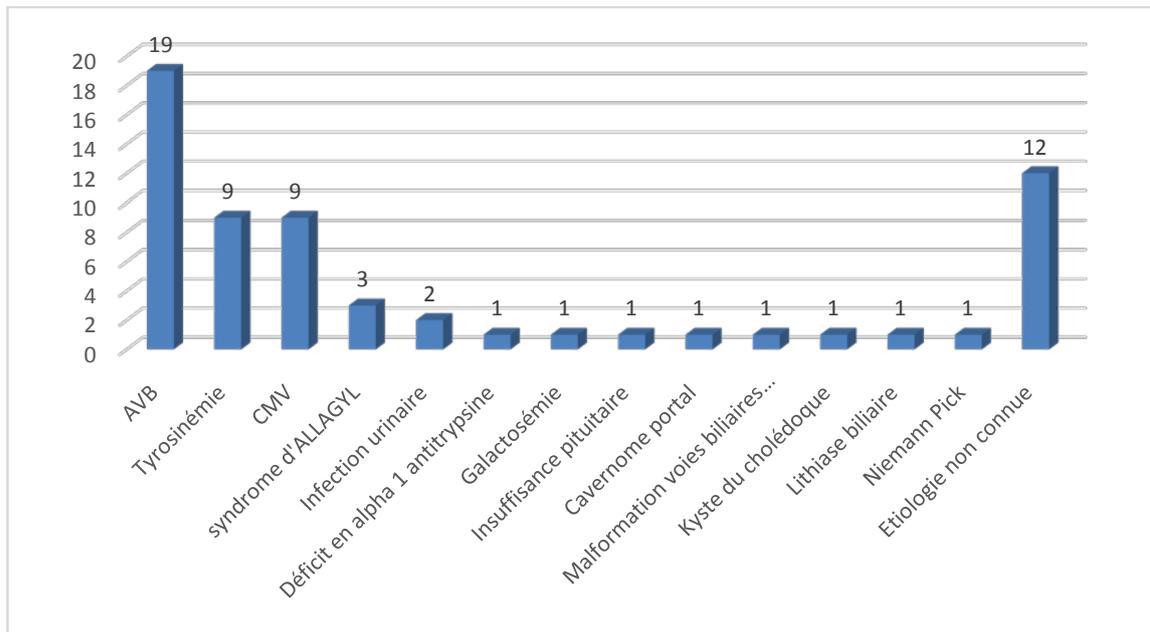


Figure 50: Différentes étiologies retenues dans notre série.

Dans notre série on a trouvé comme étiologie à la cholestase :

- 19 cas d'AVB
- Neuf cas de tyrosinémie
- Neuf cas d'hépatite à CMV
- Trois cas de syndrome d'ALAGYLLE
- Deux cas d'IU
- Un cas de déficit en alpha 1 antitrypsine
- Un cas de galactosémie
- Un cas d'insuffisance pituitaire
- Un cas de cavernome portal
- Un cas de malformation des voies biliaires
- Un cas de kyste du cholédoque

- Un cas de lithiase biliaire
- Un cas de Niemann–Pick
- 12 cas d'étiologie non encore connue

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement médical :

1.1. Traitement symptomatique :

- La vitamine K est impérative dès l'admission du malade à une dose de 10 mg/kg tous les 15 jours.
- Dans les cholestases chroniques ayant dépassé 3 mois d'évolution, en plus de la vitamine K, les malades reçoivent les autres vitamines liposolubles A E D par voie injectable dont juste quatre malades ont reçu la vitamine E hydrosoluble (médicament coûteux).
- Tous les malades ayant une AVB ont reçu l'AUDC avant et en le maintenant après l'intervention de KASAI.
- Les nourrissons en âge de diversification ont reçu le lait hydrolysé + huile de TCM.
- Une réhabilitation nutritionnelle a été faite chez tous les malades hypotrophes.
- Les malades ayant une IHC avec hypoalbuminémie ont reçu une transfusion d'albumine.
- La sandostatine était donnée chez tous les malades ayant une hémorragie digestive.
- Six malades ont reçu une transfusion sanguine.

2. Traitement étiologique :

En fonction de l'étiologie :

- AVB : sept malades ont bénéficié d'une exploration chirurgicale de diagnostic et prise en charge, tandis que 12 ont bénéficié directement de l'intervention de KASAI.
- CMV : les neufs cas ont bénéficié du GANCICLOVIR.
- Tyrosinémie : tous les patients ont été mis sous régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine. Un seul cas a bénéficié du NTBC tandis que les autres ont été envoyés au CHU de CASABLANCA (disponibilité de ce traitement à l'hôpital).
- Insuffisance pituitaire : hydrocortisone, hormones thyroïdiennes, hormones de croissance
- Galactosémie : régime sans galactose ni lactose.

VIII. Evolution :

A MOYEN TERME
62 réponses

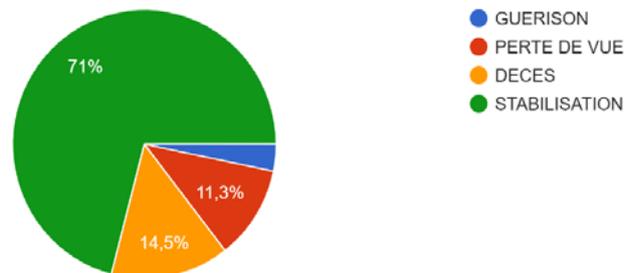


Figure 51: Evolution à moyen terme chez nos patients.

L'évolution à moyen terme chez nos patients était :

- 44 cas stabilisés
- Neuf décès
- Sept pertes de vue
- Deux guérisons

IX. Complications :

1. Cholestase chez nos patients

CHOLESTASE
62 réponses

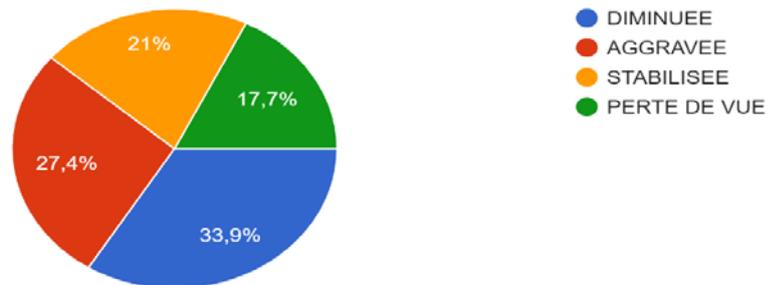


Figure 52: Cholestase chez nos patients.

La cholestase a diminué chez 21 patients, s'est aggravée chez 17 et stabilisée chez 13 en notant que 11 patients ont été perdu de vue.

2. Cirrhose chez nos patients

CIRRHOSE
62 réponses

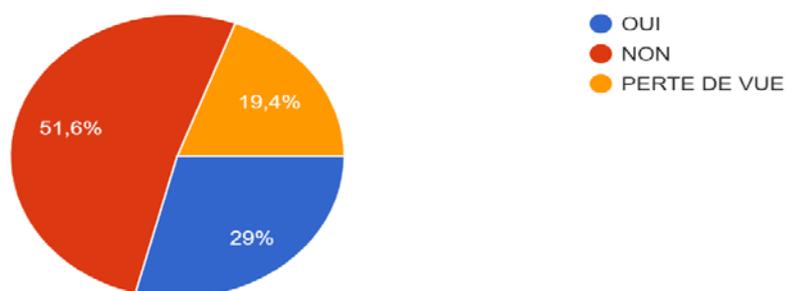


Figure 53: Cirrhose chez nos patients.

18 de nos patients ont eu une cirrhose comme complication et 12 ont été perdu de vue.

3. I'HTP chez nos patients

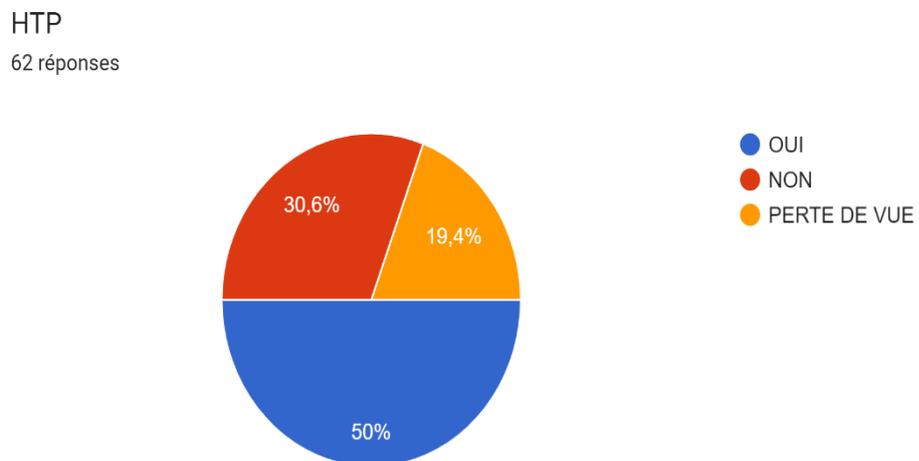


Figure 54: I'HTP chez nos patients.

31 de nos patients ont eu une HTP comme complication et 12 ont été perdu de vue.

4. IHC chez nos patients

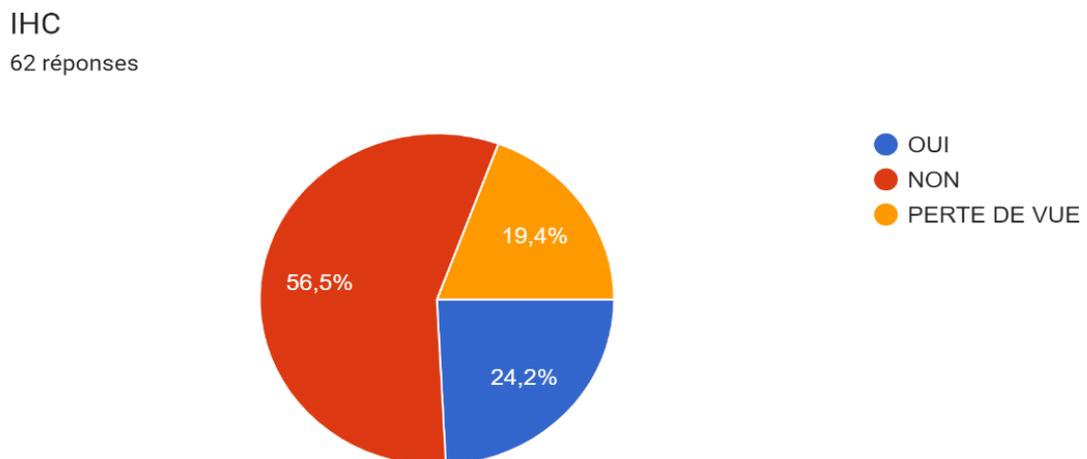


Figure 55: IHC chez nos patients.

15 de nos patients ont eu une IHC comme complication et 12 ont été perdu de vue.

5. Infections chez nos patients

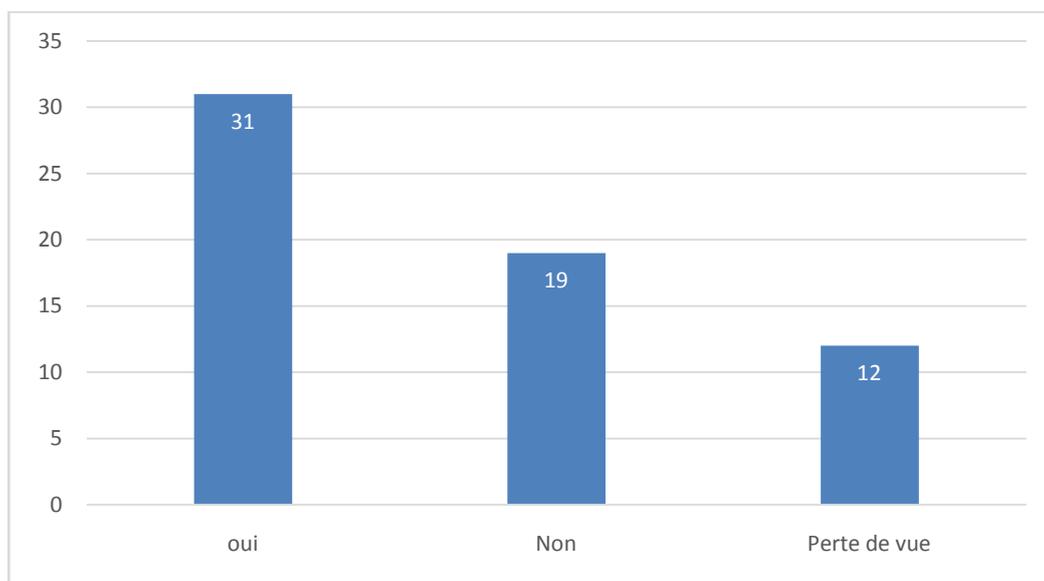


Figure 56: Infections chez nos patients.

31 de nos patients ont eu une infection comme complication et 12 ont été perdu de vue dont 10 avaient une association d'infection urinaire et respiratoire, 10 avaient comme complication une infection urinaire pure, 10 infections respiratoires et un cas d'infection d'hémangiome.

6. Complication d'hémorragie chez nos patients

HEMORRAGIE
62 réponses

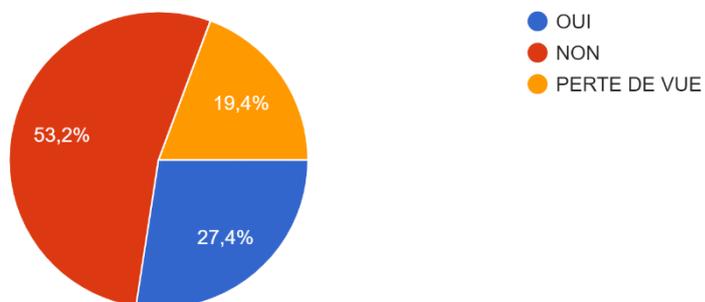


Figure 57: Complication d'hémorragie chez nos patients.

17 de nos patients ont eu une hémorragie comme complication et 12 ont été perdu de vue.



DISCUSSION



Rappels

I. Embryologie[4] :

Le foie prend forme au cours de la quatrième semaine de la gestation à partir d'un bourgeon cellulaire connu sous le nom de diverticule hépatique, qui émerge à partir de la couche endodermique du tube digestif primitif antérieur. Ce diverticule hépatique se compose de deux parties distinctes : la pars cranialis ou pars hepatica, qui donnera naissance au foie et aux voies biliaires intra-hépatiques, et la pars caudalis ou pars cystica, à partir de laquelle se développera la voie biliaire principale et la vésicule biliaire.

1. Embryogenèse des voies biliaires intra-hépatiques :

Les voies biliaires intra-hépatiques entament leur développement vers la huitième semaine de gestation. Selon la théorie largement acceptée, elles sont issues des cellules primitives du foie qui possèdent un double potentiel, à la fois hépatocytaire et biliaire. La différenciation biliaire et la formation de canalicules résultent de la transformation de certaines de ces cellules primitives au sein de ce que l'on nomme la "plaque ductale." Cette transformation se produit grâce à l'influence des cellules environnantes situées à proximité des structures portales intra-hépatiques, et elle semble être déclenchée par une réponse immunitaire des cellules primitives aux composants du mésenchyme péri-portail. Par la suite, les canalicules et les canaux biliaires ainsi formés se connectent aux voies biliaires extra-hépatiques au niveau du hile hépatique.

2. Embryogenèse des voies biliaires extra-hépatiques :

La pars caudalis génère un diverticule creux, qui deviendra ultérieurement la vésicule biliaire. Ce bourgeon cystique commence à se détacher progressivement de la partie crâniale. À mesure qu'il se développe, le pédicule qu'il forme s'allonge progressivement, formant ainsi le canal cystique. Le reste du canal se rétrécit, formant la base de la voie biliaire. La section terminale de cette voie biliaire est graduellement englobée par le développement de l'ébauche pancréatique.

II. Anatomie [4-6] :

1. Segmentation du foie :

Ce mode de partitionnement du parenchyme hépatique permet une véritable subdivision du foie en huit portions autonomes, comme illustré dans la Figure 1. La numérotation de ces segments commence du centre et s'étend vers la périphérie : le segment II correspond au secteur latéral gauche, tandis que les segments III et IV forment le secteur paramédian gauche. Le secteur antérieur droit est composé du segment V inférieur et du segment VIII supérieur, tandis que le secteur postérieur droit se compose du segment VI inférieur et du segment VII supérieur.

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments IV, III et II, tandis que le foie droit est formé des segments VIII, VII, VI et V. Le lobe droit comprend cinq segments (IV, V, VI, VII, VIII), ce qui signifie qu'il englobe le foie droit en plus du segment IV, qui appartient normalement au foie gauche. Le lobe gauche, quant à lui, est constitué de deux segments, à savoir le II et le III, et représente seulement une partie du foie gauche.

Le segment I est réservé au lobe Spiegel, dont les pédicules vasculaires glissonniennes sont connectés aussi bien au foie droit qu'au foie gauche.

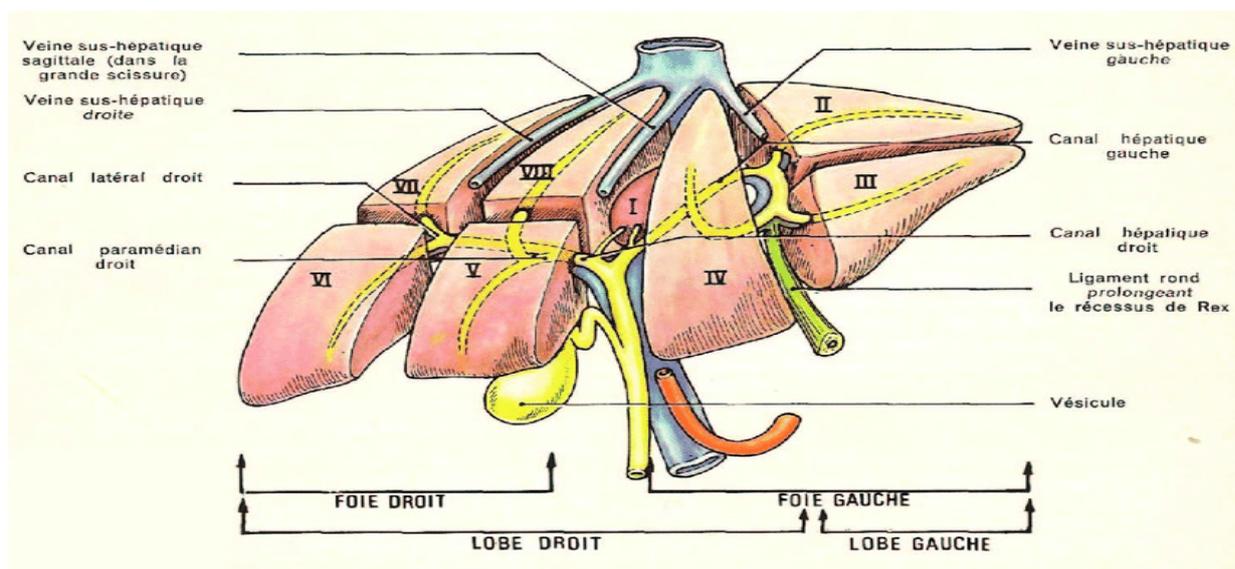


Figure 58: Segmentation hépatique selon Couinaud[6]

2. Voies biliaires intra-hépatiques :

La disposition des voies biliaires intra-hépatiques correspond étroitement à la configuration du système porte. En règle générale, les voies biliaires se situent de manière adjacente et en position antéro-supérieure par rapport aux branches portales.

Le canal hépatique gauche assume le drainage des segments II, III et IV. Le canal du segment III, situé en position antérieure, se réunit au canal du segment II, situé plus en position postérieure, pour former le canal hépatique gauche au niveau d'une zone connue sous le nom de récessus de Rex. Le segment IV est alimenté par plusieurs ramifications qui se joignent directement au canal hépatique gauche au niveau du hile hépatique.

Le canal hépatique droit est responsable du drainage des segments V, VI, VII et VIII. Les canaux des segments V et VIII se combinent pour former le canal du secteur paramédian, qui se trouve en position antérieure et a une orientation verticale.

Les canaux des segments VI et VII se rejoignent pour former le canal du secteur latéral droit, qui se trouve en position postérieure et a une orientation plus horizontale.

Le segment I présente une variabilité dans son drainage biliaire : dans 80% des cas, le drainage est bilatéral, dans 15% des cas, il se fait exclusivement dans le canal hépatique gauche, et dans 5% des cas, il se fait dans le canal hépatique droit.

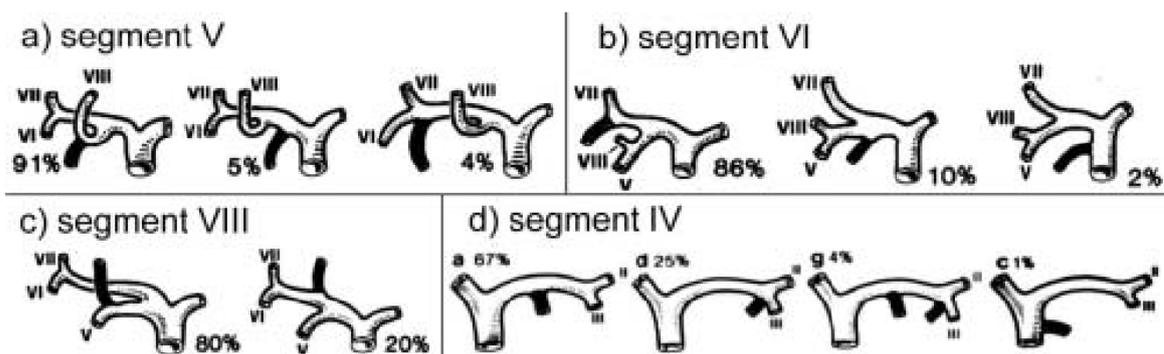


Figure 59: Représentation schématique des variations d'abouchement des voies biliaires droites (a, b, c) et gauches (d)[6]

L'union des canaux droit et gauche forme ce que l'on appelle le confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire, qui se trouve toujours en dehors du foie. Cette convergence est entourée par la capsule de Glisson, une fine enveloppe fibreuse qui entoure le foie. L'épaississement de cette capsule au niveau du hile hépatique forme ce que l'on appelle la plaque hilaire (voir Figure 3). Cette configuration particulière facilite l'accès aux voies biliaires lors d'interventions chirurgicales.

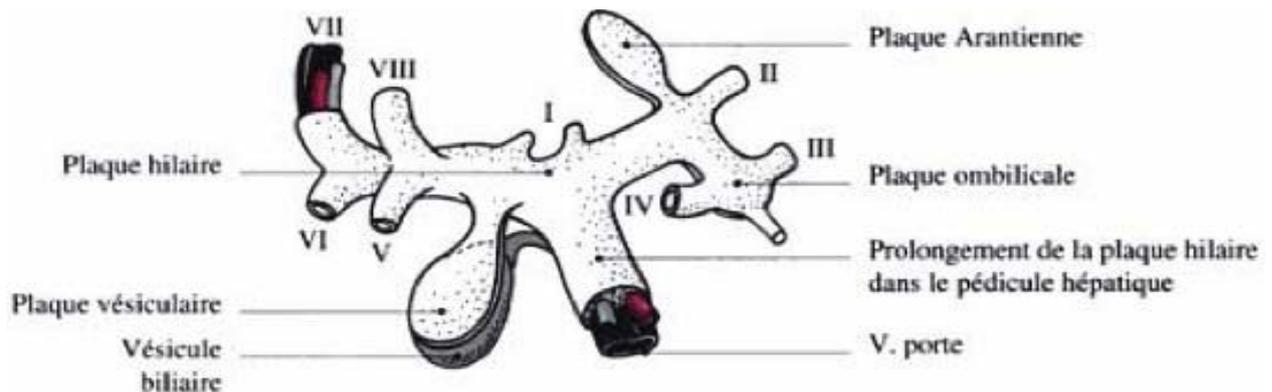


Figure 60: Représentation schématique des gaines glissonniennes et de la plaque portale selon Couinaud[6]

3. Voies biliaires extra-hépatiques :

3.1 La voie biliaire principale :

Elle prend son origine à partir de la réunion des canaux biliaires droit et gauche au niveau du hile hépatique, formant ainsi le canal hépatique commun. Ce dernier descend en diagonale vers le bas et vers la gauche à travers le pédicule hépatique, puis passe en arrière de la tête du pancréas. Au cours de son trajet, il reçoit la voie biliaire accessoire lors de la jonction avec le canal cystique, ce qui constitue le confluent biliaire inférieur. À partir de cette jonction, la voie biliaire est désignée sous le nom de canal cholédoque. Son parcours se termine après une brève section intra-pancréatique, au niveau de l'ampoule de Vater, où elle se fusionne avec le canal de Wirsung.

La vascularisation des voies biliaires hilaires est assurée par de minces ramifications artérielles issues des branches droite et gauche de l'artère hépatique. La vascularisation de la voie biliaire principale est réalisée par l'intermédiaire d'artères axiales qui longent les bords droit et gauche de la voie biliaire. Ces artères axiales prennent leur source à partir de l'artère hépatique droite et de l'artère gastroduodénale, établissant ainsi un réseau anastomotique entre ces deux artères (voir Figure 4).

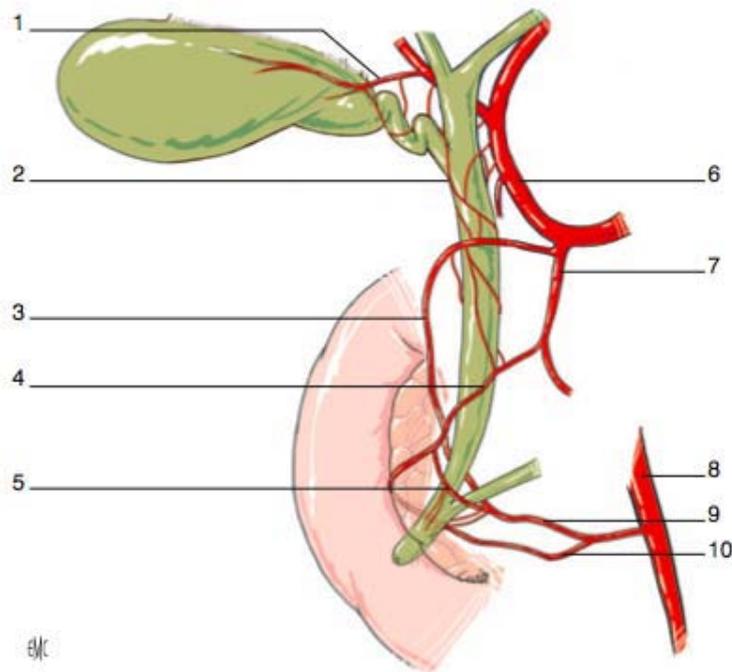


Figure 61: Vascularisation artérielle de la voie biliaire principale[4]

1. Artère cystique; 2. Arcade anastomotique épicholédocienne; 3. Artère pancréatico–duodénale supéro postérieure; 4 Artère pancréatico – duodénale supéro antérieure; 5. Artère commissurale ventrale; artère hépatique propre ; 7. Artère gastroduodénale; 8. Artère mésentérique inférieure ; 9. Artère pancréatico–duodénale inféro postérieure ; 10. Artère pancréatico–duodénale inféro antérieure ; 10. Artère pancréatico–duodénale inféro antérieure[4]

3.2 La voie biliaire accessoire :

La vésicule biliaire est un organe en forme de poire, constitué d'une paroi musculo-membraneuse, situé dans une dépression appelée la fossette cystique, présente à la face inférieure du foie. On peut distinguer trois parties distinctes de la vésicule biliaire : un fond antérieur qui s'étend en avant, dépassant le bord inférieur du foie et se projetant sur la paroi antérieure de l'abdomen, sous l'arc costal droit ; un corps incliné en arrière et vers l'intérieur ; et un col ou infundibulum vésiculaire qui se prolonge pour former le canal cystique. Notons que le col est orienté selon un axe différent de celui du corps vésiculaire, créant un angle aigu entre les deux.

La vascularisation de la vésicule biliaire est assurée principalement par l'artère cystique, qui prend naissance la plupart du temps à partir de la branche droite de l'artère hépatique.

Le canal cystique prolonge le col vésiculaire jusqu'à la voie biliaire principale. Après un nouveau coude formant un angle aigu avec le col, suivi d'une courbure concave dirigée vers le bas et vers la droite, il se rapproche du bord droit de la voie biliaire principale à la jonction de son tiers moyen et de son tiers inférieur.

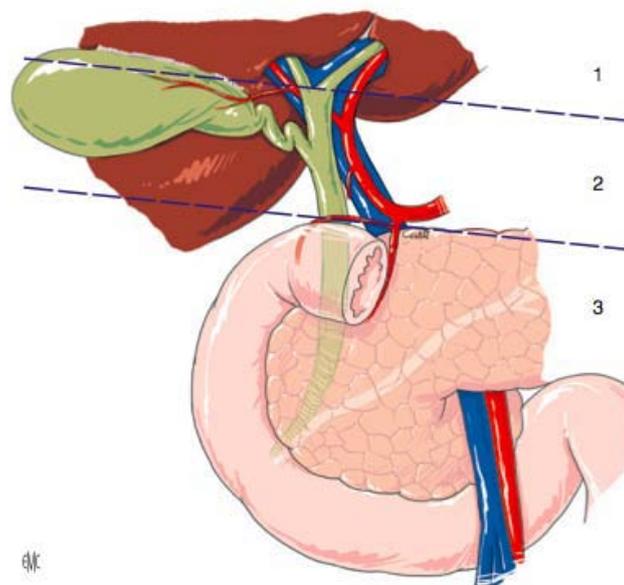


Figure 62: Les trois niveaux des voies biliaires extra hépatiques

1. Niveau supérieur, dans les limites de la plaque hilare ;
2. Niveau moyen, péritonéal, intra épiploïque, pédiculaire ;
3. Niveau inférieur, dans la loge duodéno pancréatique[7]

III. Physiologie biliaire :

La cholérèse est la fonction exocrine du foie qui englobe le processus de formation et de sécrétion de la bile. La bile joue un rôle crucial dans la digestion des lipides dans l'intestin et sert également de voie d'élimination pour divers produits de dégradation métabolique de l'organisme.

1. Formation de la bile :

La bile est d'abord produite par les hépatocytes, les cellules du foie, puis elle subit des modifications continues grâce aux activités de sécrétion et de réabsorption des cellules épithéliales des voies biliaires.

Après sa sécrétion par le foie, la bile hépatique suit un parcours graduel à travers les canalicules biliaires et les petits canaux biliaires pour finalement parvenir à la vésicule biliaire. Dans cet organe, une partie de la bile est stockée temporairement. Par la suite, la bile est libérée de manière contrôlée à partir de la vésicule biliaire grâce au canal cholédoque, avec l'ouverture intermittente du sphincter d'Oddi.

2. Composition de la bile :

La bile est un fluide complexe, généralement de couleur jaune (dans le cas de la bile hépatique) ou vert olive (dans le cas de la bile vésiculaire). Son pH est basique, se situant entre 7,6 et 8,6, et son débit s'élève à environ 1 litre par jour chez l'adulte. Sa composition comprend principalement de l'eau, des électrolytes, du cholestérol, des phospholipides, des pigments biliaires (notamment la bilirubine) et des sels biliaires, également connus sous le nom d'acides biliaires.

La bile hépatique subit une transformation pour devenir la bile vésiculaire, grâce à un processus de concentration et de sécrétion de mucus et de glycoprotéines par les cellules muqueuses de la paroi de la vésicule biliaire.

2.1. Les acides biliaires :

Les acides biliaires, qui sont des stéroïdes endogènes, constituent les principaux composants de la bile. Ils sont synthétisés dans les hépatocytes à partir du cholestérol et se présentent sous forme d'acides biliaires primaires, notamment l'acide cholique et l'acide chémo-désoxycholique. Ces acides biliaires primaires sont conjugués avec deux acides aminés, la taurine et la glycine. Lorsqu'ils atteignent l'intestin, ils subissent une transformation sous l'influence de la flore bactérienne, donnant ainsi naissance aux acides biliaires secondaires, à savoir l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique.

La biosynthèse des acides biliaires est un processus continu, régulé par un équilibre dynamique entre une élimination fécale relativement faible et une réabsorption importante au niveau de l'iléon, la partie terminale de l'intestin grêle. Après déconjugaison, l'acide désoxycholique est activement réabsorbé principalement au niveau de l'iléon, puis il retourne au foie par la circulation porte pour être réexcrété dans la bile. Ce processus est connu sous le nom de cycle entéro-hépatique. Les acides biliaires qui ne sont pas réabsorbés sont éliminés dans les selles. Ces pertes sont compensées par une synthèse hépatique équivalente, grâce à un mécanisme de rétroaction négative : plus la concentration des sels biliaires dans la circulation porte est basse, plus la synthèse hépatique de ces sels biliaires est stimulée.

2.2. Les pigments biliaires :

Le principal pigment biliaire est la bilirubine, qui provient principalement de la dégradation naturelle des globules rouges vieillissants. Le processus commence lorsque l'hème, composant des globules rouges, est converti en biliverdine sous l'action de l'enzyme hème-oxygénase. Ensuite, la biliverdine est réduite en bilirubine grâce à l'enzyme réductase.

La bilirubine circule initialement sous forme libre et non conjuguée dans le sang. Elle est ensuite captée au niveau du pôle sinusoidal de l'hépatocyte par un mécanisme actif.

Ensuite, elle subit une réaction de conjugaison dans le réticulum endoplasmique lisse de l'hépatocyte, sous l'action de l'enzyme glucuronyl-transférase. Cette conjugaison rend la molécule de bilirubine soluble dans l'eau, facilitant ainsi son élimination par le pôle biliaire de l'hépatocyte.

Une fois dans l'intestin, la bilirubine conjuguée subit une réaction de déconjugaison et est transformée en urobiline, qui est excrétée dans les urines, et en stercobiline, qui est éliminée dans les selles, conférant ainsi leur couleur brunâtre caractéristique aux selles.

2.3. Les phospholipides :

Ils représentent 20% des lipides de la bile, sous forme de lécithines.

2.4. Le cholestérol :

Le cholestérol représente environ 6% des lipides présents dans la bile. Une proportion significative de ce cholestérol est réabsorbée dans l'iléon et retourne au foie grâce au processus du cycle entéro-hépatique. En revanche, le reste du cholestérol est métabolisé par la flore intestinale et éliminé dans les selles sous forme de coprostanol.

3. Rôles de la bile :

La bile joue un rôle essentiel en tant que principale voie d'excrétion pour de nombreux déchets endogènes, médicaments et substances toxiques, ce qui en fait un élément central de la fonction de détoxification de l'organisme. De plus, elle assume un rôle crucial dans la digestion et l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles, notamment les vitamines A, D, E et K, grâce à la présence des sels biliaires. En outre, la bile contribue au contrôle de l'équilibre du cholestérol dans l'organisme.

IV. Physiopathologie de la cholestase[8,9] :

1. Mécanisme de la cholestase :

La cholestase se caractérise par un ensemble de manifestations résultant d'une diminution ou d'un arrêt du flux de la bile, ou d'une anomalie dans la formation de la bile. Cette condition peut être causée par des lésions affectant les voies biliaires, qu'elles soient situées en dehors du foie (extra-hépatiques), à la fois à l'extérieur et à l'intérieur du foie (extra- et intra-hépatiques), ou exclusivement à l'intérieur du foie (intra-hépatiques). Elle peut également être liée à des troubles métaboliques d'origine hépatocytaire, ou être déclenchée par des facteurs externes tels qu'une infection bactérienne ou une nutrition parentérale.

2. Conséquences de la cholestase :

2.1. Conséquences cliniques :

L'accumulation des substances normalement excrétées dans la bile est responsable des manifestations cliniques observées dans la cholestase. L'ictère, une coloration jaune de la peau et des muqueuses, est l'un des symptômes les plus courants, résultant de l'accumulation de bilirubine dans le sang. Le prurit, une démangeaison cutanée très fréquemment observée, semble être causé par une augmentation du taux sanguin d'acides biliaires et d'autres substances prurigineuses, notamment les endorphines. En cas de cholestase prolongée, l'accumulation de lipides peut conduire à la formation de xanthomes (plaques de graisse sous la peau) et de xanthélasmas (plaques jaunâtres sur les paupières).

D'autres manifestations cliniques sont liées à la diminution de la concentration des acides biliaires dans l'intestin en raison de l'interruption du cycle entéro-hépatique. Cela peut entraîner une malabsorption des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Dans le cas de maladies cholestatiques chroniques, l'évolution de la maladie peut être marquée par l'apparition de signes d'insuffisance hépatocellulaire (dysfonctionnement des cellules hépatiques) et d'hypertension portale (augmentation de la pression dans les vaisseaux sanguins du foie), ce qui peut nécessiter une transplantation hépatique.

2.2. Conséquences biologiques :

La manifestation la plus précoce de la cholestase se traduit par une augmentation des concentrations sanguines d'acides biliaires. D'autres changements biochimiques sont également observés, notamment :

- Une élévation des concentrations sanguines de bilirubine conjuguée (bilirubine directe) et de cholestérol.
- Une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, telles que la phosphatase alcaline, la 5'-nucléotidase et la gamma-glutamyl transpeptidase. Ces enzymes sont libérées dans le sang en raison des dommages causés aux cellules du foie.
- Un allongement du temps de prothrombine, initialement dû à une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X). Par la suite, cet allongement est associé à un déficit en facteur V, ce qui traduit une insuffisance hépatocellulaire, c'est-à-dire un dysfonctionnement des cellules du foie.

2.3. Conséquences histologiques :

D'un point de vue histologique, la cholestase fait référence à la présence microscopiquement visible de bilirubine dans le tissu hépatique. Cette accumulation de bilirubine peut se produire à l'intérieur des hépatocytes (cellules du foie), dans les cellules de Kupffer (cellules macrophages du foie) ou dans les canalicules biliaires. Elle commence généralement dans la région centrale du lobule hépatique.

Au fur et à mesure que la cholestase se prolonge, des lésions peuvent survenir dans les hépatocytes de la région périportale du foie. La formation de structures en rosette dans les hépatocytes est un signe de cholestase prolongée.

À l'intérieur du tissu hépatique, les hépatocytes peuvent s'organiser autour de lumières de différentes tailles, qui peuvent sembler vides à l'observation microscopique ou contenir un matériel éosinophile ou pigmentaire biliaire, créant une apparence en forme de tubule.

Dans certains cas, il peut y avoir une prolifération de nouveaux canaux biliaires (néoductules), en partie responsable de l'augmentation de l'activité de la gamma-glutamyl transpeptidase. Au fil du temps, les cholestases chroniques peuvent évoluer vers le développement d'une fibrose hépatique, puis finalement conduire à une cirrhose du foie.

V. Épidémiologie de la Cholestase des Nourrissons[10–13] :

Il est important de noter que l'épidémiologie des cholestases du nourrisson peut varier considérablement en fonction de la cause sous-jacente, de la région géographique et d'autres facteurs de risque. La recherche continue dans ce domaine permet d'améliorer notre compréhension de ces affections et de mieux guider les stratégies de dépistage, de diagnostic et de traitement chez les nourrissons atteints de cholestases.

Le diagnostic précoce et la surveillance régulière sont essentiels pour la gestion des cholestases du nourrisson, car certaines affections peuvent évoluer rapidement vers une cirrhose si elles ne sont pas traitées.

La cholestase survient chez environ 1 nourrisson sur 2 500 naissances. Chez les prématurés, jusqu'à 20% présentent une cholestase confirmée, tandis que 18% à 67% des prématurés recevant une nutrition parentérale pendant plus de 14 jours développeront ce trouble.

1. Cholestases Néonatales :

- Les cholestases néonatales se manifestent dans les premières semaines de vie, généralement avant l'âge de 3 mois.
- Elles sont relativement rares, mais leur incidence peut varier en fonction des régions géographiques.
- Parmi les cholestases néonatales, l'atrésie des voies biliaires (AVB) est l'une des causes les plus fréquentes et les plus graves. Elle est plus fréquente en Asie de l'Est et en particulier au Japon.

2. Cholestases Génétiques :

- Certaines cholestases du nourrisson sont d'origine génétique et sont héritées de manière autosomique récessive. Parmi ces affections, Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC) est l'une de ces causes.
- L'incidence des cholestases génétiques du nourrisson dépend de la prévalence des gènes mutés dans la population.

3. Autres Causes :

- Les cholestases du nourrisson peuvent également être causées par des infections virales, des anomalies congénitales des voies biliaires, des médicaments ou des facteurs environnementaux.
- L'incidence de ces affections dépend largement de la fréquence des facteurs déclenchants.

4. Inégalités de Genre :

- Certaines cholestases génétiques, telles que les PFIC, peuvent affecter de manière égale les garçons et les filles, tandis que d'autres peuvent présenter des différences de genre.

5. Race et Géographie :

- Certaines cholestases, comme l'AVB, montrent des variations en termes d'incidence en fonction de la race et de la géographie.

6. Prématurité :

- Les nourrissons prématurés peuvent présenter un risque accru de développer des cholestases, en particulier l'AVB.

VI. Diagnostic positif :

1. Signes cliniques :

Les nourrissons atteints de cholestase présentent fréquemment un ictère, mais celui-ci peut également être observé chez les nourrissons présentant une hyperbilirubinémie indirecte. Outre l'ictère, des signes spécifiques de cholestase, tels que le prurit (même en absence d'ictère), les xanthomes liés à une hypercholestérolémie, et une ostéopénie due à une carence en vitamine D, doivent être pris en compte.

La présence de selles pâles, d'urines jaune foncé ou d'hépatomégalie doit également suggérer une cholestase. De plus, il ne faut pas se laisser faussement rassurer par une amélioration de l'ictère au cours des premières semaines après la naissance, car cela peut être le résultat d'une amélioration indirecte de la proportion de bilirubine (d'un ictère physiologique, d'un ictère lié au lait maternel ou d'un céphalématome en voie de résolution), tandis que la part directe reste élevée, voire augmentée[14].

Les selles acholiques signifient une obstruction biliaire et doivent toujours inciter à une évaluation plus approfondie.

Lorsque l'ictère est observé chez un nouveau-né, il est essentiel de vérifier s'il s'agit d'une cholestase, qui se manifeste par une décoloration des selles. Le pédiatre de maternité doit rechercher cette décoloration dès les premiers jours, et le médecin traitant doit le faire en cas d'ictère persistant après 10 jours de vie et jusqu'à la fin du premier mois.

Une gamme de couleurs de selles normales et anormales est proposée pour faciliter le dépistage précoce de l'atrésie des voies biliaires. Si les selles ressemblent aux numéros 1, 2 ou 3, une atrésie des voies biliaires est probable, et l'enfant doit être orienté vers une équipe médico-chirurgicale expérimentée. Tout nouveau-né suspect de cholestase doit recevoir rapidement une injection parentérale de vitamine K pour prévenir les complications hémorragiques.

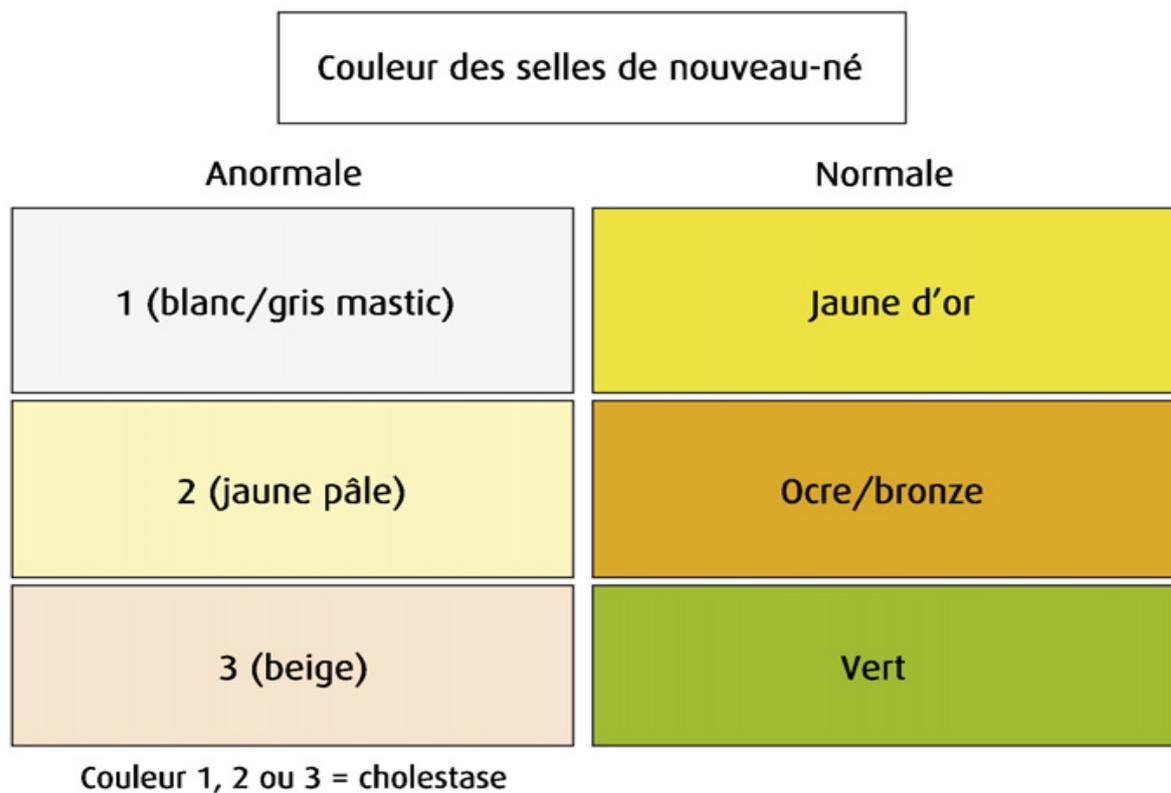


Figure 63: Gamme colorimétrique de selles de nouveau-né[14].

Cette approche de dépistage précoce vise à permettre un diagnostic rapide de l'atrésie des voies biliaires, favorisant ainsi une intervention corrective de Kasai avant l'âge de 30 jours et améliorant les chances de survie à long terme sans transplantation hépatique. La prise en charge de ces enfants doit être assurée par des équipes médico-chirurgicales expérimentées dans le domaine[3,14,15].

Dans notre série tous les patients présentaient un ictère, révélant ainsi le diagnostic de cholestase, accompagné d'une décoloration des selles et d'urines foncées.

Des résultats cliniques spécifiques peuvent suggérer des troubles cholestatiques individuels. Des saignements ou des ecchymoses peuvent résulter d'une coagulopathie induite par une malabsorption de la vitamine K ou d'une insuffisance hépatique.

La splénomégalie peut résulter d'une cirrhose associée à une hypertension portale, à des maladies de surcharge, à des troubles hémolytiques. Des anomalies neurologiques, notamment irritabilité, léthargie, mauvaise alimentation, hypotonie ou convulsions, peuvent être observées chez les nourrissons présentant une infection, une hémorragie intracrânienne, des troubles métaboliques et mitochondriaux, ou une hyperammoniémie due à une insuffisance hépatique.

Les nourrissons atteints d'une infection congénitale peuvent présenter un faible poids à la naissance, une thrombocytopénie, des pétéchies, un purpura et une chorioretinite. Des dysmorphismes faciaux peuvent être observés dans les troubles chromosomiques. Les souffles cardiaques, en particulier ceux associés à l'artère pulmonaire, sont fréquents chez les patients atteints d'ALGS ou d'AVB. Il est essentiel de garder à l'esprit que de nombreux nourrissons atteints d'AVB sembleront «en bonne santé» au cours du premier mois et que l'hépatosplénomégalie, une mauvaise croissance et même des selles acholiques peuvent échapper à une identification précoce[2].

Dans notre série l'hémorragie digestive a été trouvée chez 54 cas, une dysmorphie faciale chez 11 cas et une hépatomégalie chez 40 cas.

Un examen physique minutieux doit être effectué et les antécédents familiaux doivent être obtenus pour identifier les signes d'alarme pouvant indiquer une étiologie spécifique[2].

2. Bilans paracliniques :

2.1. Bilan à visée diagnostique :

La cholestase est définie comme un taux de bilirubine directe supérieur à 1 mg/dL (17,1 $\mu\text{mol/L}$); lorsque la bilirubine totale est < 5 mg/dL [85,5 $\mu\text{mol/L}$] ou supérieur à 20% de la bilirubine totale (lorsque la bilirubine totale est >5 mg/dL [85,5 $\mu\text{mol/L}$])[1]

Dans notre étude tous nos patients avaient un taux élevé de bilirubine conjuguée.

Des études suggèrent désormais que dans les 5 premiers jours après la naissance, un diagnostic de cholestase doit être envisagé lorsque le taux de bilirubine conjuguée est supérieur à 0,3 à 0,4 mg/dL (5,1 à 6,8 $\mu\text{mol/L}$; ou supérieur à 10% de la bilirubine totale[16-19]

Les tests sanguins initiaux doivent inclure un panel métabolique complet, une NFS complète et un rapport international normalisé (INR). Les résultats des enzymes hépatiques, notamment l'ALAT, l'ASAT et la PAL, sont généralement élevés chez les nourrissons cholestatiques et n'indiquent pas une étiologie spécifique. La GGT peut être anormalement basse, normale ou élevée chez les nourrissons cholestatiques.

Une GGT faible ou normale (<125 U/L) est observée avec les types PFIC 1-2 et 4-6, des erreurs innées de synthèse des acides biliaires et un panhypopituitarisme, alors qu'une GGT élevée (>150-200 U/L) est souvent observé chez les nourrissons atteints d'AVB, de kyste du cholédoque, de déficit en A1AT, de mucoviscidose, d'ALGS, de cholangite sclérosante néonatale et de PFIC de type 3. La GGT peut être normale ou élevée chez les patients atteints de PNAC. Un faible taux d'albumine, une hypoglycémie et un INR élevé (malgré l'administration parentérale de vitamine K) signifient une altération de la synthèse hépatique.

Dans notre série la cytolyse a été trouvée chez tous nos patients, une PAL élevée chez 55, une GGT élevée chez 59 et un TP bas chez 26 cas après administration de la vitamine K signifiant une IHC associée.

La figure (64) présente les différents bilans à demander en première intention en cas de cholestase.

<p>Initial investigations: to establish the presence of cholestasis, define the severity of the liver disease, and detect readily treatable disorders.</p> <p>History, physical examination (including details of family history, pregnancy, early neonatal course, presence of extrahepatic anomalies, extrahepatic disease, stool color)</p> <p>Fractionated serum bilirubin analysis</p> <p>Serum tests for liver injury (ALT, AST, alkaline phosphatase, 5'-nucleotidase, γGTP)</p> <p>Tests of liver function (prothrombin time, partial thromboplastin time, coagulation factors, serum albumin, serum ammonia, serum cholesterol, serum glucose)</p> <p>Complete blood count, including platelet count</p> <p>Bacterial cultures of blood, urine, other as indicated</p> <p>Paracentesis if ascites (examine for bile and infection)</p>

Figure 64: Différents bilans à visée diagnostic[20].

2.2. Bilan à visée étiologique :

La figure (65) indique les différents bilans à visée étiologique en cas de cholestase orientés par la clinique et les premiers bilans biologiques.

Une échographie du foie réalisée par un radiologue, après un jeûne strict de 12 heures (nourrisson étant perfusé) afin de permettre un bon remplissage de la vésicule biliaire, est le premier examen à faire, pouvant diagnostiquer une AVB qui est la cause la plus urgente.

Les autres bilans sont orientés par la clinique et ils doivent être hiérarchisés.

Investigations to establish a specific diagnosis

Ultrasonography (MRC in selected cases)

Serum α_1 -antitrypsin level and phenotype

Serologies for infectious disorders (HBsAg, TORCH, EB virus, parvovirus B19, human herpesvirus 6, HIV, other)

Sweat chloride analysis

Metabolic screen (urine and serum amino acids, urine organic acids)

Serum thyroid hormone, thyroid-stimulating hormone (evaluation for hypopituitarism as indicated)

Serum iron and ferritin

Urine and serum analysis for bile acid and bile acid precursors

Red blood cell galactose-1-phosphate uridyl transferase

Viral cultures

Genetic testing for Alagille syndrome, three forms of PFIC, other

Hepatobiliary scintigraphy

Radiographs of skull and long bones for congenital infection and bone dysplasia and of the chest for lung and heart disease

Bone marrow examination and skin fibroblast culture for suspected storage disease

Percutaneous or endoscopic retrograde cholangiography (rarely indicated)

Percutaneous liver biopsy (routine histology, immunohistochemistry, electron microscopy, viral culture, and enzymology as required)

Exploratory laparotomy and intraoperative cholangiogram

Figure 65: Les examens paracliniques à visée étiologique du nourrisson atteint de cholestase[20].

La figure (66) montre un algorithme d'évaluation de la cholestase.

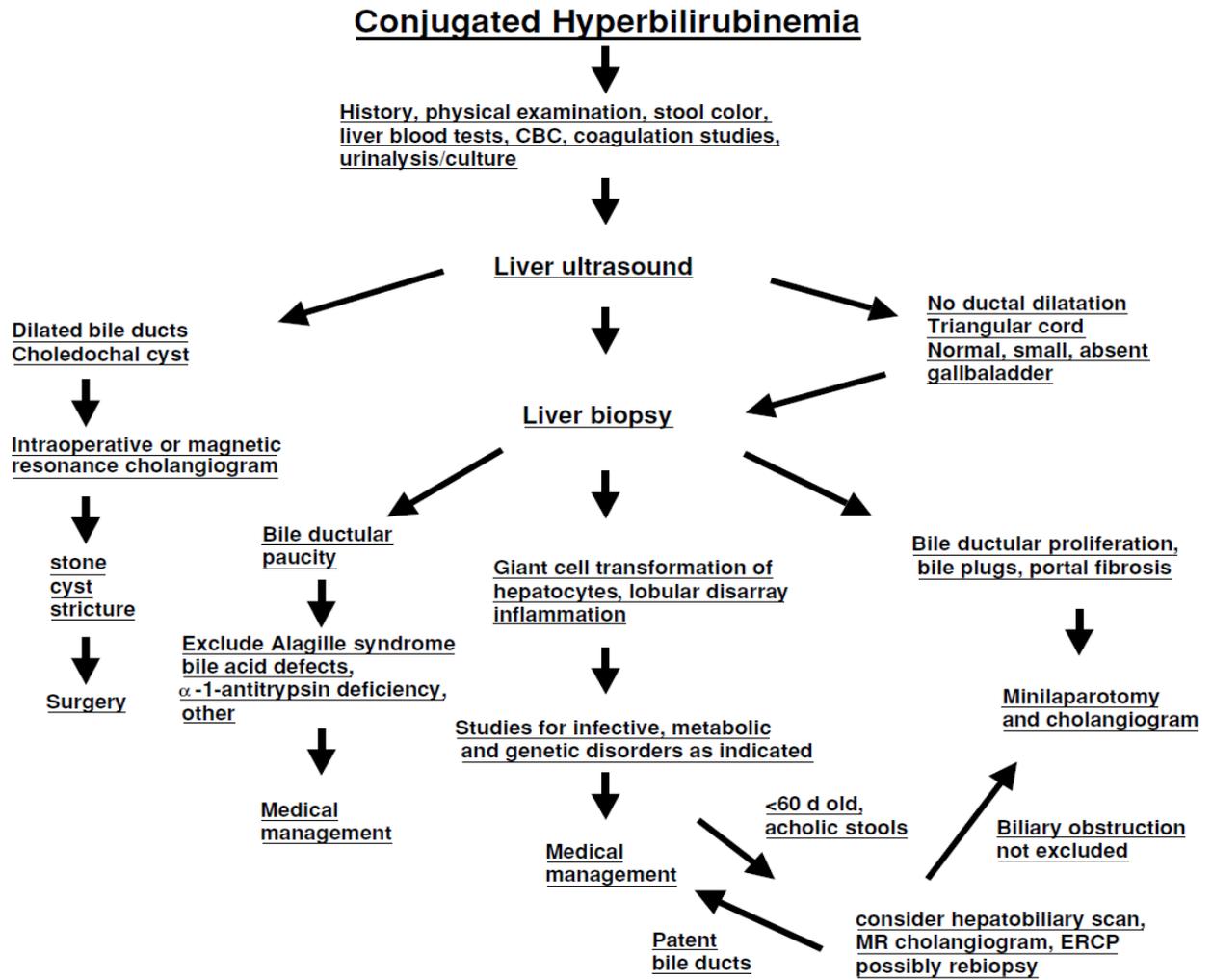


Figure 66: Algorithme d'évaluation de la cholestase[20].

Dans notre étude nous avons effectué les bilans suivants (tableaux I et II).

Tableau I: nombre de patients dans notre série ayant bénéficié de bilan biologique selon le bilan.

Bilan biologique	Nombre de patients ayant bénéficié du bilan
Chromatographie des acides aminés	51 cas
Succinyl acétone	12 cas
Hormones thyroïdiennes	47 cas
AFP	21 cas
Albumine	36 cas
Galactose urinaire	45 cas
Cholestérol total	39 cas
A1AT	23 cas
Sérologie HVB	41 cas
Sérologie TORSCH	62 cas
PCR CMV	15 cas
ECBU	62 cas

Tableau II: nombre de patients dans notre série ayant bénéficié des examens paracliniques selon l'examen.

Autres bilans paracliniques	Nombre de patients ayant bénéficié du bilan
Examen ophtalmologique	43 cas
Radio thorax	61 cas
Radio rachis dorso-lombaire	61 cas
Echographie abdominale	62 cas
ETT	62 cas
Papier Buvard	19 cas
PBH	6 cas

Certains bilans sont systématiques chez tous les nourrissons cholestatiques (cholestérol total, ECBU, albumine).

Les autres sont orientés par la clinique et les résultats des premiers bilans.

VII. Prise en charge thérapeutique :

1. Prise en charge symptomatique :

Les nourrissons atteints de cholestase font face à des défis nutritionnels, incluant une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles due à une réduction des acides biliaires. Pour compenser, l'ajout de triglycérides à chaîne moyenne (MCT) est souvent nécessaire, permettant une absorption directe sans la nécessité de solubiliser les acides biliaires. Cette malabsorption, combinée à une demande métabolique accrue, peut exiger jusqu'à 125% à 150% des besoins caloriques recommandés[1].

Chez les nourrissons cholestatiques, une attention particulière à la nutrition est cruciale, avec une préférence pour une alimentation orale initiale. Cependant, si l'alimentation par voie orale n'est pas possible, une alimentation par sonde nasogastrique ou, dans certains cas, une nutrition parentérale (NP) peut être nécessaire.

Pour les patients dirigés vers une transplantation hépatique, l'optimisation de la nutrition avant la procédure est essentielle pour la survie post-transplantation. Le suivi fréquent des taux sériques de vitamines liposolubles est crucial pour éviter des complications telles que des carences potentiellement graves en vitamines A, D, E et K, avec une supplémentation adéquate lorsque elle est nécessaire[21-23].

Il est impératif d'optimiser la croissance, la nutrition et la vaccination des nourrissons atteints de cholestase. Pour les patients susceptibles de subir une greffe hépatique au cours de la première année, l'administration accélérée de vaccins vivants est recommandée à 6 mois plutôt qu'à 1 an, en raison de la nécessité d'éviter ces vaccins après la transplantation en raison de l'immunosuppression.

Cependant, la sous-immunisation des candidats à la greffe demeure un défi, avec moins de 20% des enfants transplantés aux États-Unis étant à jour pour leurs vaccinations adaptées à leur âge. Ces infections évitables par la vaccination continuent d'être une source significative de morbidité et de mortalité après la transplantation[24-26].

Dans notre contexte tous les nourrissons cholestatiques âgés de plus d'un an sont systématiquement vaccinés contre l'hépatite A (ce vaccin n'est pas encore inclus dans le programme national d'immunisation)

Pour favoriser le flux biliaire, assurer une protection hépatique et contribuer à améliorer la gravité du prurit induit par la cholestase, l'AUDC peut être administrée à raison de 10 mg/kg par dose deux fois par jour. Si le nourrisson continue de souffrir de prurit malgré l'AUDC, un essai avec de la rifampicine (20 mg/kg par jour), de la naltrexone (1 à 2 mg/kg par jour), de la cholestyramine (2 à 5 mg/kg) ou de la sertraline peut être tenté. (1 à 4 mg/kg par jour).

Il est important d'administrer la cholestyramine 1 heure avant ou 2 heures après tout médicament pour éviter toute interférence avec l'absorption du médicament. Pour les nourrissons atteints de PFIC 1, PFIC 2 ou ALGS qui n'ont pas développé de cirrhose ou d'hypertension portale, une dérivation chirurgicale biliaire partielle pour interrompre la circulation entérohépatique peut être tentée pour aider à améliorer le prurit et la cholestase[27,28].

1.1. Traitement du prurit = rôle de l'AUDC :

L'AUDC est un acide biliaire di hydroxylé utilisé dans le traitement de différents types de cholestases. Il possède une activité hépato protectrice en modifiant le pool des sels biliaires, en diminuant le taux des acides biliaires endogène et en augmentant l'excrétion biliaire hépatocytaire[29-33].

Il a démontré son efficacité dans la cirrhose biliaire primitive de l'adulte, cependant aucune étude randomisée n'a été réalisée avec ce médicament dans la prise en charge des AVB et de ce fait son effet bénéfique reste difficile à prouver.

Nittono et al suggèrent que son indication pourrait être discutée chez les enfants opérés avec échec ultérieur de la chirurgie ainsi que chez les malades ayant amélioré l'ictère afin de prévenir l'évolution vers la cirrhose[31,33]

a. Pharmacocinétique[34] :

L'acide ursodésoxycholique est administré sous forme de gélules, de comprimés ou de solutés (sirops) contenant des cristaux peu solubles à pH 7. Son absorption se fait par diffusion non ionique passive, principalement dans l'intestin grêle. L'administration avec un repas améliore l'absorption. Dans les maladies cholestatiques, la diminution de la sécrétion biliaire peut réduire l'absorption d'AUDC. Après absorption, l'AUDC est conjuguée à la glycine et à la taurine, puis sécrétée activement dans la bile. Les conjugués d'AUDC, principalement présents dans la bile, médient ses effets pharmacologiques. La dose quotidienne influe sur l'enrichissement en acides biliaires dans la bile, avec une saturation au-delà d'une certaine dose. Les conjugués non absorbés subissent un cycle entérohépatique, tandis que la portion déconjuguée est convertie en acide lithocholique dans le côlon, puis excrétée via les selles, montrant que l'élimination rénale est mineure.

b. Mécanismes d'action de l'AUDC[34–36] :

Les effets bénéfiques de l'AUDC dans les troubles cholestatiques résultent de trois mécanismes d'action principaux. Tout d'abord, l'AUDC protège les cholangiocytes contre la cytotoxicité des acides biliaires hydrophobes. Ensuite, elle stimule la sécrétion hépatobiliaire. Enfin, elle protège les hépatocytes contre l'apoptose induite par les acides biliaires. Les conjugués d'AUDC neutralisent les effets des acides biliaires hydrophobes, favorisant ainsi la protection des cholangiocytes. L'AUDC modifie également la structure et la composition des micelles mixtes riches en phospholipides dans la bile, offrant une protection membranaire. Chez les animaux traités à l'AUDC, on observe une diminution des lésions cholangiocellulaires, de l'inflammation portale et de la prolifération canaliculaire. Ces effets semblent être médiés par des mécanismes dépendants du Ca^{2+} et de la protéine kinase C (PKC).

En résumé, l'AUDC agit de manière multifactorielle pour atténuer les dommages liés aux acides biliaires dans les troubles cholestatiques.

❖ Stimulation de la sécrétion hépatobiliaire

- L'altération de la formation de la bile est le trouble commun à toutes les formes de cholestase, entraînant une rétention des acides biliaries et d'autres constituants potentiellement toxiques dans le foie. L'AUDC agit bénéfiquement en stimulant la sécrétion biliaire d'acides biliaries et d'autres anions organiques, prévenant ainsi la cholestase induite par les acides biliaries hydrophobes. Les mécanismes d'action incluent la régulation positive de la synthèse, de l'insertion apicale et de l'activation des pompes d'exportation des sels biliaries, favorisant le flux biliaire dépendant et indépendant des sels biliaries. De plus, l'AUDC régule positivement l'ARNm de protéines transporteuses canaliculaires, favorisant la sécrétion. Le conjugué taurine de l'AUDC stimule l'exocytose vésiculaire hépatobiliaire, améliorant la densité des pompes d'exportation de conjugués dans les membranes canaliculaires et stimulant la sécrétion de composés potentiellement toxiques. Ces mécanismes, impliquant le Ca² et la PKC, contribuent aux effets anticholestatiques de l'AUDC.

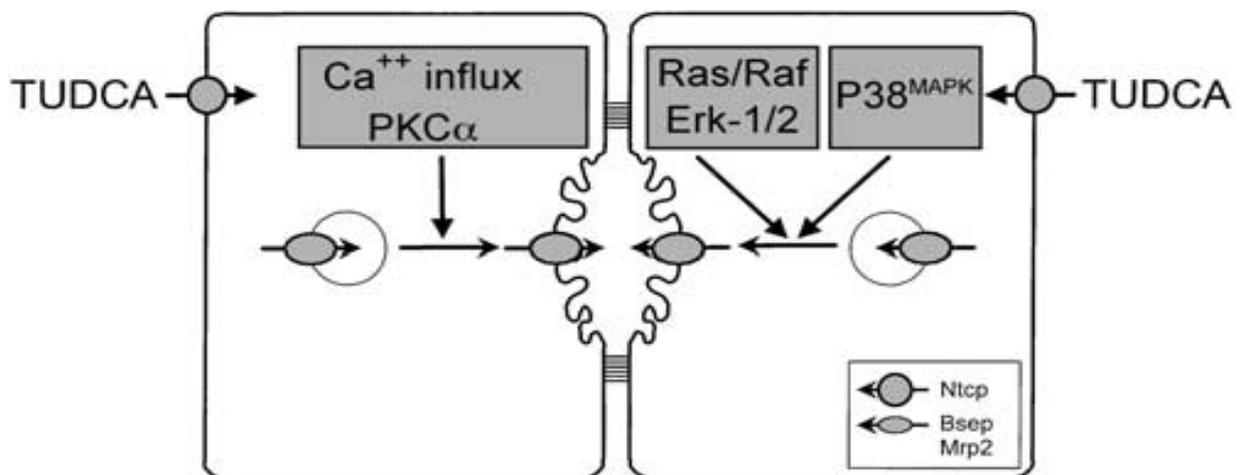


Figure 67: Modèle expérimental de stimulation de la sécrétion hépatocellulaire induite par AUDC[34].

❖ **Activation/Inactivation des protéines transporteuses**

- L'AUDC pourrait moduler la sécrétion apicale dans les hépatocytes en agissant sur la phosphorylation/déphosphorylation des protéines transporteuses sur leur site d'action. La PKC⁻ joue un rôle dans la phosphorylation de la Bsep (The bile salt export pump), augmentant sa capacité de transport. Les cholestatiques et anticholestatiques, tels que l'acide tauroolithocholique et la TAUDC, pourraient influencer directement l'activité des transporteurs dans la membrane canaliculaire en modulant les isoformes de la PKC. De plus, l'AUDC stimule la sécrétion de bicarbonate (HCO₃⁻) chez le rat et l'homme, potentiellement via des mécanismes dépendants de Ca²⁺ et de la PKC. Cette stimulation du HCO₃⁻ cholangiocellulaire peut contribuer à l'effet anticholestatique de l'AUDC, notamment dans les maladies biliaires avec altération de la sécrétion de HCO₃⁻.

❖ **Protection contre l'apoptose induite par les acides biliaires**

- L'apoptose, une forme majeure de mort cellulaire hépatocytaire dans les maladies cholestatiques comme la CBP (La cholangite biliaire primitive), est attribuée à l'accumulation d'acides biliaires hydrophobes. Ces acides induisent l'apoptose en activant la caspase 8 et la molécule pro-apoptotique Bid, déclenchant une série d'événements aboutissant à la mort cellulaire. L'AUDC démontre des effets antiapoptotiques, réduisant la perméabilité de la membrane mitochondriale et la libération du cytochrome c, associés à l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique et du MAPK (Mitogen-activated protein kinases). Bien que ces mécanismes anti-apoptotiques soient prometteurs, leur impact précis sur les effets bénéfiques de l'AUDC dans les maladies cholestatiques reste à clarifier.

Les autres traitements du prurit sont exposés dans la figure 68.

<i>Treatment</i>	<i>Indications</i>	<i>Dosage</i>	<i>Toxicity</i>
Bile acid-binding agents: cholestyramine, colestipol, aluminum hydroxide antacids, sucralfate (?)	Hypercholesterolemia Xanthoma Pruritus Hypercholeemia (?)	250–500 mg/kg/d (cholestyramine and colestipol)	Constipation Hyperchloremic acidosis Binding of drugs Increased steatorrhea Intestinal obstruction
Naltrexone	Pruritus	50 mg/d (adults)	Nausea, headache Hepatotoxicity (?) Opioid withdrawal reactions
Phenobarbital	Hypercholesterolemia Pruritus Hypercholeemia (?)	3–10 mg/kg/d	Drowsiness Behavior changes Interference with vitamin D metabolism Risk for suicide and suicidal behavior
Rifampicin	Pruritus	10 mg/kg/d	Hepatotoxicity Drug interactions Hemolytic anemia Renal failure
Ursodeoxycholic acid	Pruritus Hypercholesterolemia Cholestasis Cystic fibrosis liver disease	20–30 mg/kg/d	Diarrhea Increased pruritus Hepatotoxicity (?)
Antihistamines	Pruritus	Diphenhydramine, 5–10 mg/kg/d Hydroxyzine, 2–5 mg/kg/d	Drowsiness
Ultraviolet B light	Pruritus		Skin burn
Carbamazepine	Pruritus	20–40 mg/kg/d	Hepatotoxicity, bone marrow suppression, fluid retention, behavioral changes

Figure 68: Options de traitement médical pour la cholestase[20].

1.2. Nutrition [37]:

Le foie joue un rôle central dans la régulation du métabolisme énergétique de l'homéostasie des et de l'absorption de nombreux nutriments. En cas de cholestase ou de cirrhose, ces fonctions sont souvent perturbées. Ces anomalies associées à l'anorexie fréquente et des ingesta insuffisant, explique pourquoi la dénutrition est fréquente au cours des maladies hépatiques chroniques de l'enfant en particulier le nourrisson, du fait de l'importance de ces besoins énergétiques pour la croissance.

Une intervention nutritionnelle doit être d'autant plus précoce que le nourrisson est jeune et qu'une transplantation hépatique est envisagée à court ou moyen terme. Les besoins de ces nourrissons sont importants comptes tenus de la malabsorption et parfois des dépenses énergétiques augmentées.

Tableau III: Apports nutritionnels recommandés chez les nourrissons cholestatiques chroniques[37].

Calories	120 à 150% des apports recommandés
Glucides	120 à 150% des apports recommandés
Lipides	120 à 150% des apports recommandés, TCM = 50-70% apport lipidique
Protéines	120 à 150% des apports recommandés (souvent > 3 g/kg/j)
Apport hydrique	En fonction de la rétention hydrosodée, en pratique souvent 180 à 200 ml/kg/j
Vitamines	A : forme orale hydrosoluble = 5000 à 15 000 UI/j, forme injectable hydrosoluble = 50 000 UI/mois D : 25 (OH) vitamine D per os = 5-7 mg/kg/j , 25 (OH) VIT D en IM = 5 mg tous les 3 mois E : tocofersolan = 20 mg/kg/J, alphotocophéral en IM = 10 mg/kg/J tous les 15 jours K : vitamine K3 hydrosoluble per os = 2,5 mg/j, vitamine K1 micelles mixtes per os = 10 mg tous les 15 jours, vitamine K1 en IM = 10 mg tous les 15 jours
Minéraux	Carence en fer fréquente
Oligoéléments	Carence en zinc fréquente

2. Prise en charge étiologique :

Les étiologies des cholestases sont très fréquentes certains ont un traitement curatif (tyrosinémie) et d'autres n'ont pas de traitement (mitochondriopathie).

La figure 69 montre les différentes étiologies et leurs traitements.

<i>Disease</i>	<i>Liver Involvement</i>	<i>Treatment</i>
Congenital infectious hepatitis		
Herpes simplex virus	Coagulative necrosis	Intravenous (IV) acyclovir
Syphilis	Hepatitis, periportal and interlobular fibrosis	IV penicillin G (50,000 units/kg/d for 10–14 d)
<i>Listeria monocytogenes</i> infection	Granulomatous hepatitis	IV ampicillin (neonatal doses)
Tuberculosis	Granulomatous hepatitis	Consult neonatal infectious disease expert
Toxoplasmosis	Cholestasis	Pyrimethamine (1 mg/kg every 2–4 d) and sulfadiazine (50–100 mg/kg/d) for 21 d
HIV	Cholestasis	Consult neonatal infectious disease expert
Metabolic diseases		
Galactosemia	Cholestasis, steatosis, fibrosis, cirrhosis	Galactose-free diet
Hereditary tyrosinemia	Steatosis, fibrosis, cirrhosis	Low tyrosine/phenylalanine diet, NTBC
Hereditary fructose intolerance	Steatosis, fibrosis	Fructose/sucrose-free diet
Hypothyroidism/hypopituitarism	Cholestasis	Thyroid, adrenal, growth hormone replacement
Cystic fibrosis	Biliary mucus plugging, cholestasis, focal biliary cirrhosis, multilobular cirrhosis, cholelithiasis	Oral pancreatic enzyme replacement, pulmonary therapy, fat-soluble vitamin supplements, UDCA
Bile acid synthesis defects:		
Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reductase def.	Cholestasis, giant-cell hepatitis	UDCA and cholic acid
3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase def.	Cholestasis, giant-cell hepatitis	UDCA
Neonatal iron storage disease	Cholestasis, fibrosis, cirrhosis	Antioxidant therapy,* liver transplantation
Drugs and toxins		
Drugs	Variable	Discontinue drug
Bacterial endotoxin (sepsis, urinary tract infections, etc.)	Cholestasis, hepatocyte necrosis	Appropriate IV antibiotic therapy
TPN-associated	Cholestasis, steatosis, bile duct proliferation, portal fibrosis, cirrhosis	Institute early enteral feedings, avoid excessive (IV) calories and protein, use neonatal amino acid solutions, ursodeoxycholic acid (?)
Anatomic lesions		
Extrahepatic biliary atresia	Cholestasis, bile duct proliferation, fibrosis, cirrhosis	Hepatoportoenterostomy
Choledochal cyst	Cholestasis, fibrosis, cirrhosis	Choledochoenterostomy
Spontaneous perforation of common bile duct	Peritonitis, ascites, cholestasis	Surgical drainage
Inspissated bile/calculi in common bile duct	Cholestasis, bile duct proliferation, fibrosis, cirrhosis	Biliary tract irrigation

Figure 69: Causes traitables de la cholestase néonatale[20].

VIII. Étiologie de la Cholestase des Nourrissons[1-3]

La cholestase des nourrissons est un syndrome complexe résultant de diverses causes sous-jacentes. Parmi les étiologies les plus courantes, on trouve :

- **Maladies génétiques** : Plusieurs maladies génétiques, telles que l'atrésie des voies biliaires, le syndrome d'Alagille, et le déficit en Alfa-1-antitrypsine, sont connues pour causer la cholestase chez les nourrissons. Ces deux dernières sont souvent diagnostiquées par des tests génétiques spécifiques.
- **Infections** : Certaines infections, notamment le cytomégalovirus (CMV) et le virus de l'herpès simplex, ont été associées à la cholestase des nourrissons. Les mécanismes par lesquels ces infections conduisent à la cholestase ne sont pas encore entièrement compris.
- **Troubles métaboliques** : Des troubles métaboliques rares peuvent entraîner une cholestase tels que : la tyrosinémie, la galactosémie, les glycogénoses, la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher ...
- **Effets médicamenteux** : Certaines médications, prises par la mère pendant la grossesse ou administrées au nourrisson, peuvent entraîner une cholestase transitoire tels que : les Érythromycine, Céphalosporines, Sulfamides, Carbamazépine et L'Acide valproïque.
- **Cholestase néonatale idiopathique** : Une proportion substantielle de cas de cholestase des nourrissons demeure idiopathique, c'est-à-dire sans cause identifiée précise. Les mécanismes exacts de cette variante idiopathique demeurent mal compris, mais des facteurs génétiques et épigénétiques pourraient jouer un rôle.

Atrésie des voies biliaires

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une affection congénitale rare, dont la cause demeure inconnue. Elle se caractérise par une obstruction fibreuse variable des voies biliaires, qu'elles soient intra ou extra-hépatiques, survenant pendant la période périnatale[38].

Avec une incidence mondiale fluctuant entre 5 et 32 cas pour 100 000 naissances vivantes[38-40], l'AVB représente la principale cause de cholestases néonatales[41].

La maladie est classée selon le niveau d'obstruction biliaire[42].

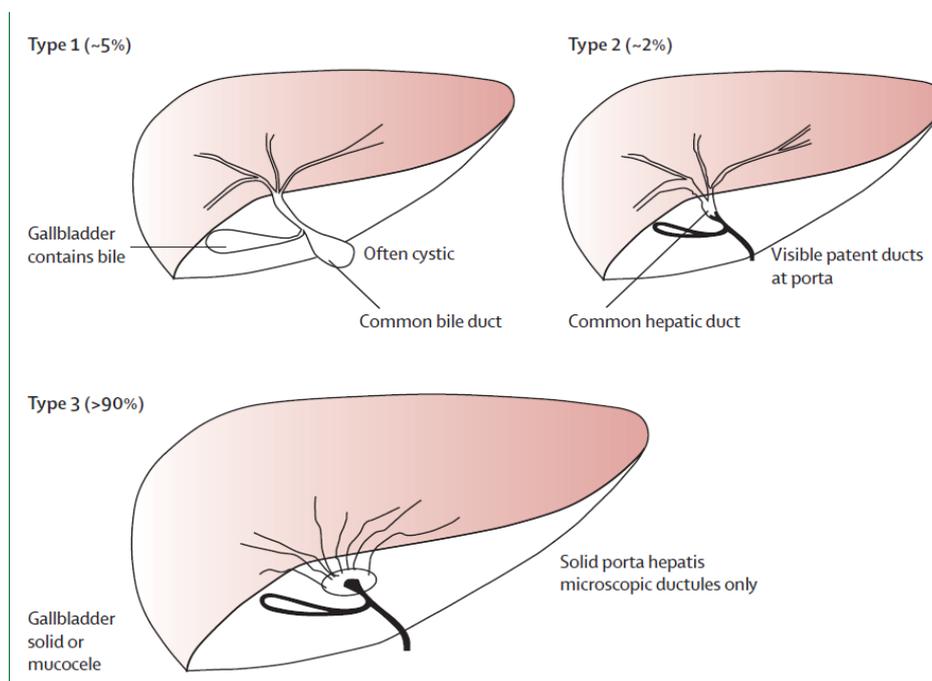


Figure 70: Illustration schématique de la classification des types d'atrésie des voies biliaires 1 à 3 [42].

Classification française	Incidence	Description	Niveau supérieur de l'obstruction des voies biliaires extrahépatiques ^a	Correspondance dans la classification Japon/États-Unis/Royaume-Uni
Type 1	± 3 %	Atrésie limitée au cholédoque	Cholédoque	Type 1
Type 2	± 6 %	Kyste du hile hépatique communiquant avec des voies biliaires intrahépatiques dystrophiques	Canal hépatique	Type 2
Type 3	19 %	Vésicule, canal cystique et cholédoque perméables	Porta hepatis	Type 3
Type 4	72 %	Atrésie extrahépatique complète	Porta hepatis	Type 3

^a Ne préjuge pas de l'état des voies biliaires intrahépatiques.

Figure 71: Types anatomiques d'AVB[39].

Environ 10% des cas d'AVB s'accompagnent d'autres malformations congénitales, telles que la polysplénie ou le situs inversus, définissant ainsi le type syndromique de cette affection[43-45].

	Estimated frequency
Splenic malformation (eg, polysplenia, asplenia, double spleen)	100%
Situs inversus	37%
Preduodenal portal vein	40%
Intestinal malrotation	60%
Absent inferior vena cava	70%
Cardiac anomalies (eg, ventricular septal defect, atrial septal defect, hypoplastic left heart)	45%
Pancreatic anomalies (eg, annular pancreas)	11%

Figure 72: Caractéristiques cliniques du syndrome de malformation splénique de l'atrésie des voies biliaires[42].

Le diagnostic doit être rapidement envisagé en présence de toute cholestase néonatale, suivi d'une intervention chirurgicale, couramment désignée sous le terme "intervention de Kasai"[46]. Cette procédure consiste en une dérivation bilio-digestive établie entre le hile hépatique et le jéjunum dans le but de rétablir un flux biliaire normal et d'atténuer, voire d'interrompre, l'évolution vers la cirrhose. Les chances de réussite de cette intervention sont d'autant plus élevées qu'elle est effectuée précocement.

Dans les cas où l'intervention de Kasai échoue ou lorsque des complications liées à la cirrhose surviennent, une transplantation hépatique peut devenir nécessaire[47].

L'AVB constitue actuellement la première indication de transplantation hépatique chez l'enfant[39,48]

Dans notre étude on a trouvé 19 cas confirmés d'AVB.

I. Epidémiologie :

1. Incidence :

L'incidence de l'atrésie des voies biliaires varie entre 5/10000 naissances vivantes au pays bas et 32/100000 naissances vivantes en Polynésie française [39].

La majorité des pays occidentaux ont une incidence similaire variant approximativement de 1/14000 à 1/19000 naissances [49], elle est en revanche plus élevée en Asie et en région pacifique[39-41,47-57].

La fréquence de l'atrésie des voies biliaires n'est pas connue au Maroc et au Maghreb.

2. Age de l'intervention de KASAI :

L'évolution naturelle de l'AVB se faisant rapidement vers une cirrhose biliaire irréversible, son pronostic est étroitement lié à la précocité du diagnostic et de la prise en charge[58,58-60].

Tableau IV: Age moyen à l'intervention de Kasai dans différentes séries.

Série	Année	Nombre de patients	Age moyen à l'intervention (jours)	Références
Qiao et al	2015	244	79.1	[59]
Benyaich et al	2015	27	87	[61]
Asai et al	2022	254	60	[60]
Notre série	2022	19	85,73	Notre série

80% des enfants ayants bénéficié d'une porto-entérostomie avant l'âge de 45 jours survivent sans ictère avec leur foie natif à 3 ans[62].

Cependant plusieurs études, y compris la nôtre, montrent que le diagnostic est souvent porté tardivement, ce qui retarde la prise en charge[62].

Notre étude met en évidence un délai à la chirurgie supérieur à 60 jours dans 84,21% des cas. Dans notre série l'âge moyen de l'intervention de Kasai était de 85,73. Ces données sont superposables à celles de BENYAICH et de Qiao.

3. Le sexe :

Dans notre étude, le sexe ratio était de 0,58 avec une prédominance féminine.

Tableau V : Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries.

Série	Qiao et al	Benyaich et al	Asai et al	Notre série
Sexe ratio	0,93	1,25	0,9	0,58

Ce qui concorde avec les études de Qiao et Asai.

II. Facteurs de risques :

L'incidence élevée de l'AVB chez certaine population de race noire et jaune pourrait refléter une prédisposition génétique à cette affection[63-65]

Dans notre série, le taux de consanguinité était de 10,52%, et nous avons suspecté quatre cas familiaux devant le décès dans la fratrie suite à un ictère cholestatique, mais le manque de documentation ne nous permet pas de confirmer ces données.

La notion de prématurité a été rapportée comme étant un facteur de risque[66]. L'immaturation du métabolisme des acides biliaires et de la circulation entéro-hépatique prédispose les prématurés soit à des dommages directs des voies biliaires, soit à une réaction inflammatoire anormale secondaire à une infection ou à une lésion exogène notamment l'infection à CMV qui a été présente.

Trois AVB ont été associées à une infection CMV dans notre série soit 15,78%

L'âge maternel, et en particulier la parité, ont été identifiés comme étant des facteurs de risques indépendants[66]. Ainsi, Ce risque est diminué chez les premiers nés et les seconds nés, et augmente chez le troisième enfant. Ceci a été expliqué par une augmentation de la susceptibilité de la mère aux infections avec la parité.

Le poids de naissance représente aussi un des éléments épidémiologiques, puisque les nouveau-nés hypotrophes à terme avec un poids de naissance inférieur à 2500g ont 3,5 fois plus de risques de présenter une AVB par rapport aux enfants nés à terme avec un poids de naissance normal[63,66,67].

Dans notre étude, nous avons relevé un cas d'hypotrophie

III. Diagnostic positif :

1. Signes cliniques :

Après la naissance, la triade clinique caractéristique associe[68,69] :

- Un ictère qui persiste après deux semaines de vie ;
- Des selles décolorées (grises-blanches, mastic) (Figure 73) et des Urines foncées ;
- Une hépatomégalie.

Parfois syndromique dans le cadre d'une polysplénie

Dans notre étude, nous avons colligé 1 cas présentant un syndrome de polysplénie soit 5,26%, ce qui rejoint la moyenne habituelle (tableau VI).

Dans notre série, 15 cas soit 78,94% des patients avaient une hépatosplénomégalie.

Les autres signes sont résumés dans la figure 74.

Tableau VI: Incidence du syndrome de polysplénie selon les séries.

Série	Syndrome de polysplénie (%)	Références
Benyaich et al	11,1%	[61]
Asai et al	5%	[60]
Notre série	5,26	Notre série



Figure 73: Selles blanches mastic[70].

Panel: Clinical findings of biliary atresia at presentation

Jaundice

Presenting sign.

Pale stool

Variable colour from white to beige.

Dark urine

Caused by excretion of water-soluble bilirubin conjugates; urine might stain the nappy and coat the stool, leading to false identification of coloured stool.

Coagulopathy (responsive to intravenous vitamin K)

Common in infants who are breastfed and those who have received oral vitamin K or no vitamin K in the postnatal period.⁴³

Failure to thrive

Results from poor absorption of long-chain fats and the catabolic state;⁴⁴ excessive feeding is a characteristic clinical sign of failure to thrive.

Hepatosplenomegaly and ascites

Late (>3 months of age) signs suggestive of cirrhosis.

Figure 74: Signes cliniques associés à l'AVB[42].

2. Signes biologiques :

La bilirubine conjuguée et la GGT sont élevées en cas d'AVB (figure75).

	Typical concentration at presentation	Normal range
Bilirubin (µmol/L)	>100	<20
Alkaline phosphatase (IU/L)	>600	<500
γ-glutamyl transferase (IU/L)	>100 IU/L	20–40
Aspartate aminotransferase (U/L)	80–200	15–40
Alanine aminotransferase (U/L)	80–200	10–55
Albumin (g/L)	Normal at presentation	37–56
Prothrombin time (s)	Normal at presentation	9–13

Bilirubin, alkaline phosphatase, and γ-glutamyl transferase are raised, indicating cholestasis, but hepatic synthetic function is usually normal.

Figure 75: Variables biochimiques dans l'atrésie des voies biliaires[42].

3. Bilan radiologique :

3.1. Échographie

L'échographie du foie est réalisée après un jeûne strict de 12 heures (l'enfant étant perfusé) afin de permettre un bon remplissage de la vésicule biliaire si elle est normale. En cas d'AVB, l'échographie ne montre pas de dilatation des voies biliaires. L'AVB peut être suspectée si la vésicule biliaire est atrophique malgré le jeûne prolongé, si le hile du foie est hyperéchogène (signe du « cône fibreux »), 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 rétro-hépatique[39].

La sensibilité de l'échographie peut atteindre 91,3%[71].

Dans notre série l'échographie a soutenu le diagnostic d'AVB chez 12 cas soit 63,15% et a suspecté le diagnostic chez 6 cas soit 31,57%. Un cas avait une échographie normale dont le diagnostic d'AVB a été fait par exploration chirurgicale devant une clinique très suspecte.

Tableau VII: sensibilité de l'échographie selon différentes séries.

Série	Sensibilité	Référence
Jiang et al	91,3%	[71]
Boskovic et al	78%	[72]
Yang et al	50%	[73]
Benyaich et al	77%	[61]
Notre série	63,15%	Notre série



Figure 76: Syndrome malformatif associé à l'AVB : polysplénie[74].

3.2. La cholangiographie et bili-IRM :

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) si la vésicule semble accessible, elle peut être endoscopique rétrograde (CPRE), chirurgicale coelioscopique, ou par mini-laparotomie. la cholangio-IRM (imagerie par résonance magnétique) a peu d'intérêt dans le diagnostic de l'AVB[39].

Aucune cholangiographie percutanée n'a été réalisée dans notre série tandis que 3 de nos patients ont bénéficié d'une cholangiographie peropératoire.

La bili-IRM n'a pas d'intérêt dans le diagnostic[39].

La bili-IRM a été réalisée chez un seul de nos patients et a objectivé un kyste de la voie biliaire principale. L'exploration chirurgicale ultérieure a confirmé le diagnostic d'AVB.



Figure 77: Cholangiographie dans une atrésie des voies biliaires type 3.

3.3. La biopsie hépatique :

La biopsie hépatique percutanée à l'aiguille peut contribuer au diagnostic en montrant des signes histologiques indirects d'obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques, à savoir la présence de thrombi biliaires, de prolifération néo ductulaire et de fibrose portale. Quant à la transformation giganto-cellulaire des hépatocytes, elle n'est retrouvée que dans 25% des cas, surtout si la biopsie a été effectuée durant les six premières semaines de vie[75-77].

Le diagnostic dans notre série a été porté par l'imagerie et l'exploration chirurgicale.

La PBH a été faite au moment de l'intervention.

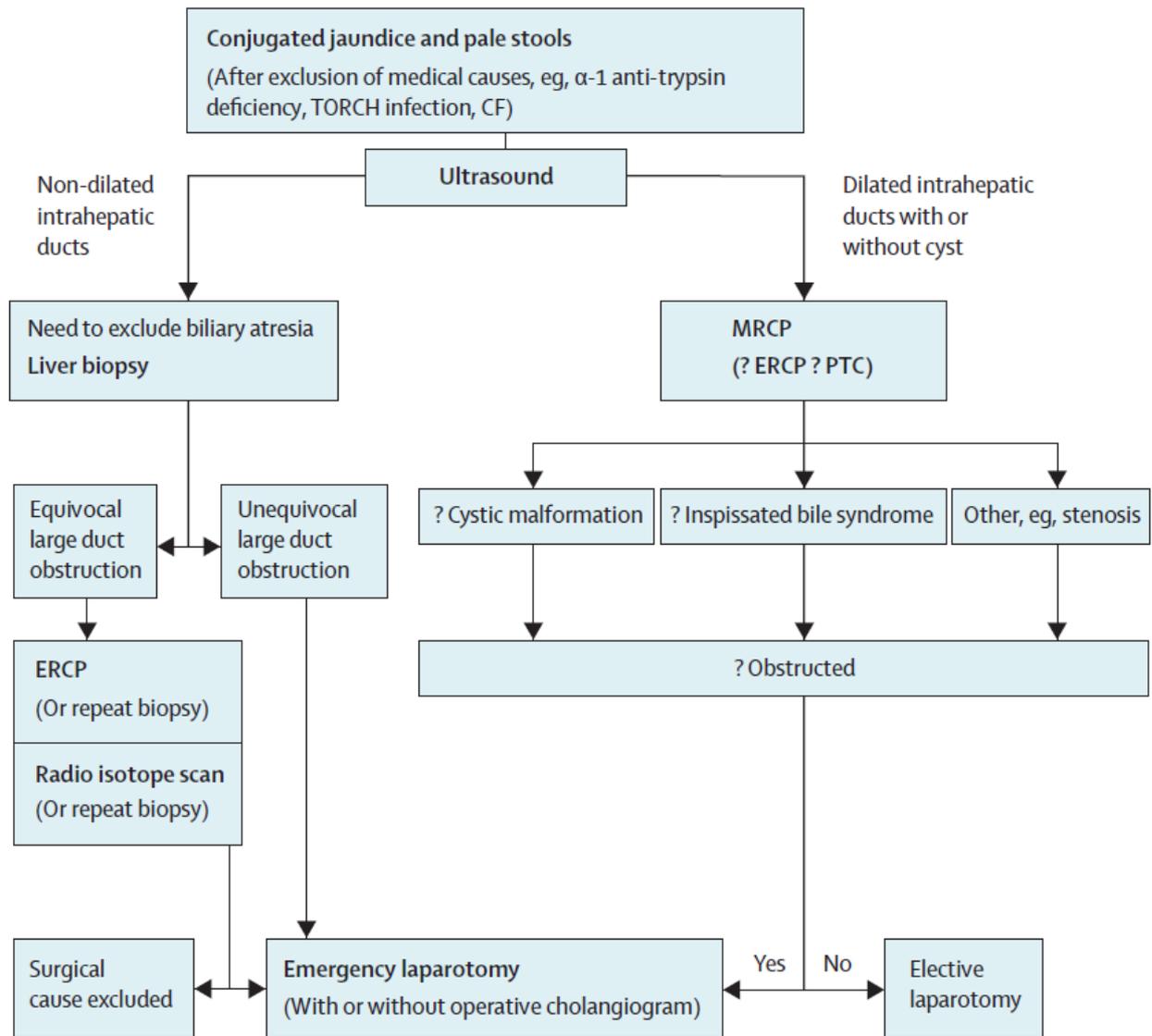


Figure 78: Algorithme suggéré pour l’investigation des nourrissons[42].

Algorithm for infants with long-term conjugated jaundice and a suspected surgical cause. TORCH=toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex. CF=cystic fibrosis. MRCP=MR retrograde cholangio pancreatography. ERCP=endoscopic retrograde cholangiopancreatography. PTC=percutaneous transhepatic cholangiography

IV. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement actuel de l'AVB est séquentiel :

- En période néonatale, l'intervention de Kasai, visant à restaurer un flux biliaire vers l'intestin ;
- La transplantation du foie secondairement, en cas d'échec de rétablissement de la cholérèse et/ou de complications de la cirrhose biliaire[39].

Actuellement, plus de 90% des enfants atteints d'AVB survivent, avec une qualité de vie normale ou proche de la normale pour la plupart d'entre eux. Environ un tiers sont vivants avec leur foie natif à l'âge de 10 ans et un quart à l'âge de 20 ans[39,49,78]

Dans notre série cinq cas ont bénéficié d'une transplantation hépatique à l'étranger, dont trois décédés, un cas en bonne état et dernier perdu de vue.

1. Opération de Kasai : Hépto–porto–entérostomie :

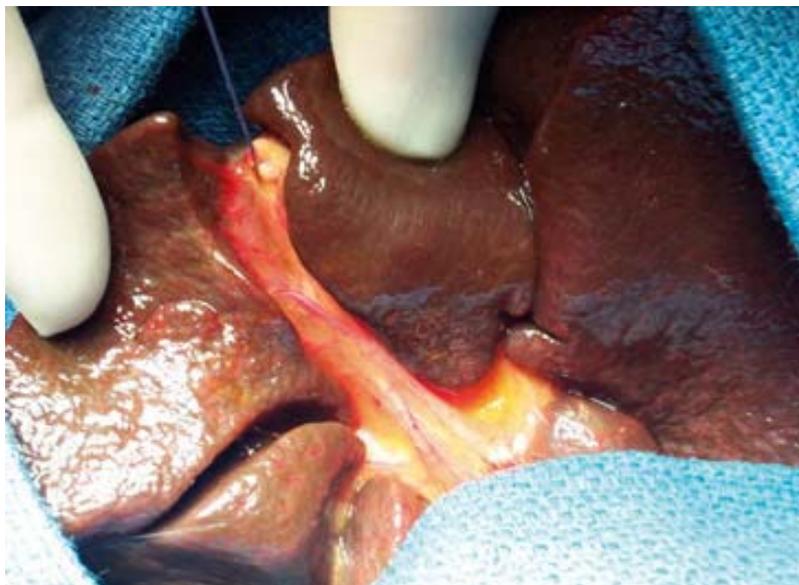


Figure 79: Vue opératoire d'une forme complète (type 4) d'AVB[39].

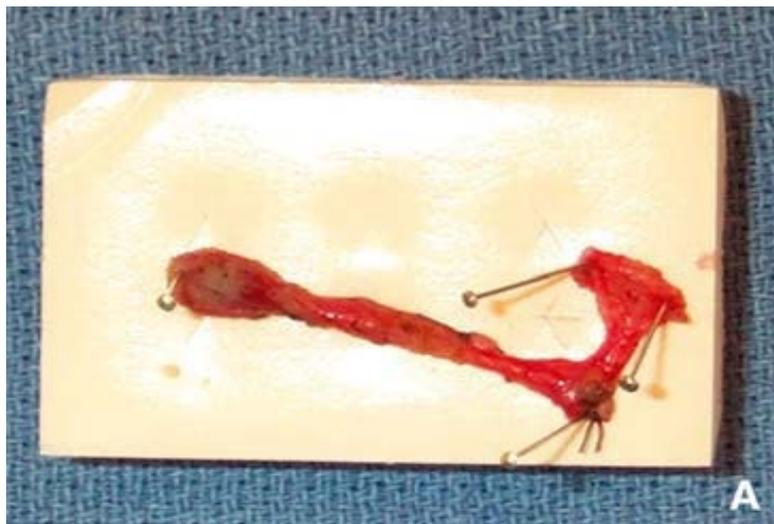


Figure 80: Reliquat biliaire extrahépatique[39].

Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'une intervention de Kasai, ce qui concorde avec la littérature. Le taux diminué chez Qiao et al est justifié par la pratique de la laparoscopie de Kasai chez 28,3% soit le pourcentage des patients restant dans cette étude.

La laparoscopie n'est pas pratiquée dans notre contexte.

Tableau VIII: Pourcentage de l'intervention de KASAI dans différentes séries.

Série	Intervention de Kasai (%)	Référence
Qiao et al	71,7%	[59]
Asai et al	99%	[60]
Benyaich et al	86,36%	[61]
Notre série	100%	Notre série

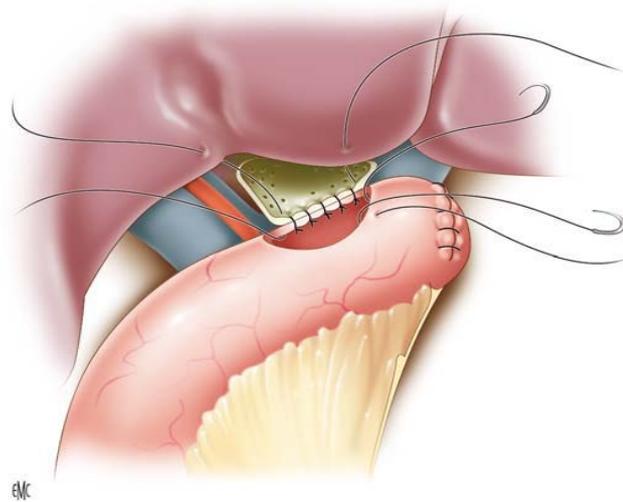


Figure 81: Hépatointérostomie, ou opération de Kasai, une anse jéjunale en Y est ventosée sur le pourtour de la plaque hilaire[39].

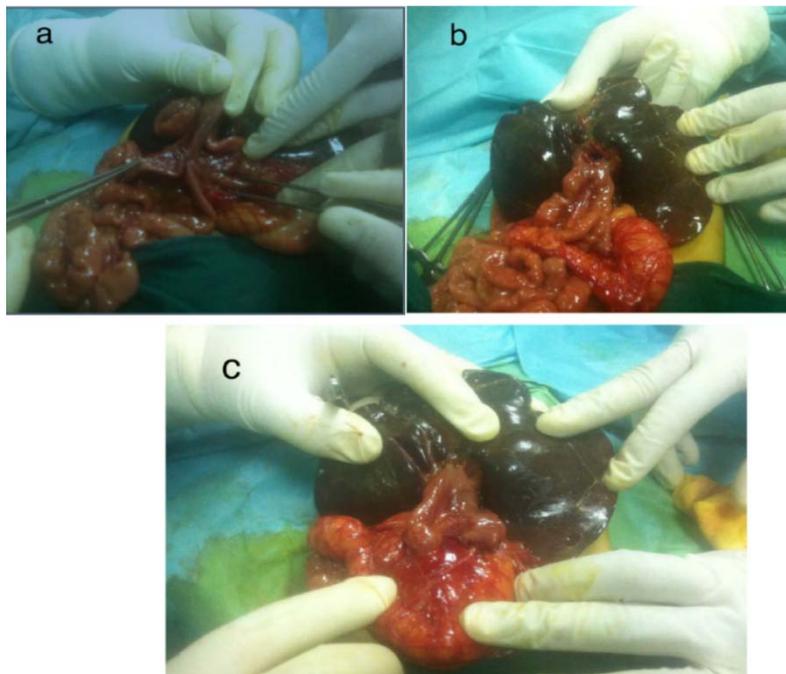


Figure 82: Vue per-opératoire d'une intervention de kasai réalisée chez un nourrisson de notre série âgé de 49 jours.

a: confection de l'anse en Y ; b : suture de la berge postérieure du bord anti mésentérique de l'anse montée au bord postérieur de la tranche de section hilaire ; c : aspect final de l'hépatointérostomie[61].

V. Pronostic :

L'atrésie des voies biliaires est évolutive et, non traitée, elle entraîne à moyen terme une cirrhose et une hypertension portale, puis une insuffisance hépatique et la mort vers l'âge de 1 an. La porto-jéjunostomie est inefficace chez certains nourrissons et seulement palliative chez la plupart des nourrissons. La survie à long terme après transplantation hépatique (avec ou sans porto-jéjunostomie) est d'environ 80%[21-23].

VI. Dépistage :

Afin d'améliorer les résultats de l'AVB, nous devons développer des moyens d'identifier la maladie le plus tôt possible. Même si nous savons que les nourrissons réussissent mieux s'ils subissent une HPE au cours des 30 à 45 premiers jours de leur vie, l'âge moyen à l'HPE aux États-Unis est toujours de 61 jours[79]. La méthode de dépistage de l'AVB la plus prometteuse à ce jour a été l'utilisation de cartes de couleur des selles pour identifier les nourrissons ayant des selles acholiques (identifiables chez 95,2% des enfants atteints d'AVB dans la petite enfance) [41]. À Taïwan, un programme de dépistage universel a été institué en 2004, grâce auquel une carte de couleur des selles a été intégrée au carnet de santé infantile remis à chaque nouveau-né. À l'âge d'un mois, les parents et les médecins ont comparé les selles de l'enfant avec celles imprimées sur la carte. Le programme a augmenté le rythme de l'opération au Kasai[80].

Tyrosinémie

I. Définition :

La tyrosine est un acide aminé aromatique essentiel nécessaire à la biosynthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes et de la mélanine. L'augmentation des taux sanguins de tyrosine résultent d'une anomalie du métabolisme de la tyrosine. Divers troubles acquis et génétiques sont connus pour provoquer une hypertyrosinémie. Un déficit congénital d'une des enzymes impliquées dans le catabolisme de la tyrosine, l'immatunité de ces enzymes chez le nouveau-né ou un dysfonctionnement hépatocellulaire peuvent conduire à une hypertyrosinémie. L'accumulation de tyrosine et de ses métabolites toxiques est principalement responsable de la manifestation de la maladie.

II. Rappels physiologiques et physiopathologiques :

1. Métabolisme de la Tyrosine :

La tyrosine est un acide aminé semi-essentiel, dérive de la libération de tyrosine lors de l'hydrolyse des protéines alimentaires ou tissulaires, ou de l'hydroxylation de l'acide aminé essentiel phénylalanine, et constitue le point de départ de la synthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes et de la mélanogénèse. L'hypertyrosinémie peut résulter non seulement d'erreurs innées de la voie de dégradation de la tyrosine, mais aussi de nombreuses autres situations, notamment l'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la cause. Parmi les causes rares, citons la carence en vitamine et l'hyperthyroïdie. La séquence catabolique du métabolisme de la tyrosine est illustrée dans la figure 9. La tyrosinémie transitoire du nouveau-né n'est pas une véritable erreur innée, mais résulte d'une immaturité temporaire de la fonction de l'enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase.[81]

III. Epidémiologie :

Notre étude a trouvé 12 patients ayant une tyrosine élevée dans le sang. Neuf ont été confirmés atteints de la tyrosinémie type 1 grâce à une étude clinique et une confirmation biochimique.

La tyrosinémie de type I est présente dans tous les pays du monde, avec une incidence moyenne de 1 pour 100 000 nouveau-nés. Mais dans certaines régions du monde, une fréquence plus élevée a été enregistrée : de 1 sur 12 000 à 1 sur 100 000 chez les personnes d'origine nord-européenne,[88] en Norvège, en Finlande, 1 sur 60 000, dans la province de Québec, 1 sur 16 000, dans la région du Saguenay-Lac St-Jean, 1 sur 1846 naissances vivantes.[89] Le dépistage néonatal dans de nombreuses régions a permis de diagnostiquer et de traiter la TH1 plus tôt, améliorant ainsi le pronostic.

Au Maroc, la tyrosinémie Type I est considérée comme étant la deuxième aminoacidopathie après la phénylcétonurie.[90]

1. L'âge :

L'âge d'apparition de la maladie varie de la période néonatal précoce à l'âge scolaire (adolescence).[89]

Dans notre série, la moyenne d'âge de découverte de la TH1 était de 10,55 mois. Ces données sont superposables à celles de la littérature comme le montre le tableau 3 suivant :

Tableau IX: Moyenne d'âge de survenue de la tyrosinémie type 1 dans différentes séries.

Série	J. Laroche, A. Mortezaï [91] (France)	Namazanova-Baranova [92] (Russie)	Kvittingen[93] (Norvège)	Notre Série
Age moyen	4 mois	12,3 mois	12 mois	10,55 mois

2. Le sexe :

Le taux de survenue de la tyrosinémie type 1 est légèrement élevé chez le sexe masculin.[92]

Dans notre étude, le sexe ratio était de 2 avec une prédominance masculine (Tableau 7) :

Tableau X: Sexe ratio dans différentes séries.

Série	Namazanova– Baranova [94]	J. Larochelle, A. Mortezai [91]	Notre Série
Sexe ratio	1,2	1,31	2

IV. Diagnostic positif :

Les troubles cliniques peuvent apparaître dès les premières semaines de la vie. Ils s'installent habituellement de façon progressive, les signes d'appel sont non spécifiques et peuvent exister chez tout nouveau-né malade. Des variations cliniques de la tyrosinémie est considérable. Depuis que la maladie est diagnostiquée de nouvelles présentations cliniques sont reconnues. La maladie peut être divisée en deux formes, aiguë et chronique.

Dans la forme aiguë, les patients présentent des signes d'insuffisance hépatique dès les premiers mois de leur vie. On observe des ascites, une tendance aux hémorragies et une hypoglycémie, et des anomalies tubulaires rénales proximales avec acidose et un rachitisme hypophosphatémique peuvent aussi être présents à un stade précoce.[93]

Dans la forme chronique de la maladie, qui se manifeste chez les enfants plus âgés et les adolescents, divers symptômes se présentent à différents degrés. Ces symptômes incluent des lésions hépatiques, un dysfonctionnement des tubules rénaux, des altérations osseuses de type rachitisme résultant de l'hypophosphatémie et de l'hyperphosphaturie, une cardiomyopathie, ainsi que des crises neurologiques qui ressemblent aux crises porphyriques. De plus, une hypoglycémie peut survenir, associée à une hyperplasie des cellules B du pancréas et à une sécrétion excessive d'insuline.[89]

1. Signes cliniques :

1.1. Atteinte hépatique :

L'**hépatomégalie** est courante, précoce et constante, peut s'accompagner des signes d'hypertension portale (hypoglycémie, ascite, circulation collatérale, splénomégalie).[95]

Une **insuffisance hépatique** aiguë ou chronique peut survenir, avec des manifestations telles que des saignements gastro-intestinaux, une encéphalopathie hépatique et une coagulopathie.[95]

Dans notre série, 6 cas soit 66,66% des patients ont une hépatosplénomégalie, ce qui concorde avec la série de Namazanova-Baranova [94] ayant rapporté un nombre de 9 cas soit 64% et la série de J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI[91] ayant rapporté un nombre de 30 cas soit 81%.

1.2. Autres signes :

On observe d'autres lésions :

- Des dépôts de cristaux de tyrosine dans la cornée et l'uvée de l'œil[96]
- Le rachitisme résistant à la vitamine D et les déformations squelettiques de type rachitisme est caractéristique. La forme chronique de la tyrosinémie type 1 est plus bénigne et commence dans la première ou la deuxième année de vie.[92] La tubulopathie entraîne le rachitisme hypophosphatémique.[97]
- L'hypotrophie staturo-pondérale : Souvent primitive, elle se manifeste parfois progressivement.
- Les troubles digestifs : Sont caractérisés par des vomissements, diarrhée et une distension abdominale d'installation précoce.

2. Signes biologiques :

2.1. Bilan non spécifique :

- Une numération formule sanguine, un ionogramme urinaire complet avec une fonction rénale (urée, créatinine), un bilan d'hémostase
- Un bilan hépatique complet comportant un bilan de cytolysé et un bilan de cholestase.
- Dosage de l'alpha fœto–protéine.
- Autres bilans en fonction de l'examen clinique.

Dans notre série, 9 malades soit 100% avaient une cytolysé hépatique ce qui concorde plus ou moins avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova–Baranova. [91,94] (tableau 7).

Tableau XI: pourcentage de la cytolysé hépatique dans la tyrosinémie.

Série	Namazanova–Baranova [94]	J. Larochelle, A. Mortezaï [91]	Notre Série
Pourcentage de cytolysé hépatique	64,70%	74%	85,71%

2.2. Bilan spécifique :

Le diagnostic de la tyrosinémie est confirmé par des méthodes biochimiques :

Dosage de métabolites spécifiques :

Le dosage de ces acides aminés se fait par méthode de Chromatographie des acides aminés : les acides aminés sanguins et urinaires ont été estimés par une méthode semi quantitative, la chromatographie sur couche mince (CCM).[98]

Dans notre série, 9 malades soit 100% avaient un taux de tyrosine élevé ce qui concorde avec la série de la J. Larochelle, A. Mortezaï. Et de Namazanova–Baranova. [91,94]

Dosage du fumarylacétoacétate (FAA) : Le FAA est un métabolite spécifique de la TH1. Des niveaux élevés de FAA dans le sang sont un indicateur majeur de la TH1.

La succinylacétone est le plus souvent utilisée comme marqueur pathognomonique de la tyrosinémie de type I et est mesurée dans l'urine et le sang par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse en tandem.[99] Ces tests sont actuellement effectués pour détecter les cas de tyrosinémie dans le cadre du dépistage néonatal de masse dans certains pays développés. [100]

Le diagnostic génétique moléculaire du gène FAH vise à confirmer les mutations homozygotes ou hétérozygotes composite[101].

Dans notre série, 9 malades soit 100% avaient un taux de succinylacétone élevé ce qui concorde avec la série de la J. LAROCHELLE, A. MORTEZAI. Et de Namazanova–Baranova. [91,94]. (Tableau IV).

Tableau XII: Taux de succinylacétone dans différentes séries.

Série	Namazanova– Baranova [94]	J. Larochelle, A. Mortezai [91]	Notre Série
Pourcentage	100%	100%	100%

V. Traitement de la tyrosinémie :

Le traitement de la tyrosinémie implique l'utilisation du Nitisinone (NTBC), un médicament qui inhibe la production de métabolites toxiques en bloquant l'enzyme responsable de la conversion de la tyrosine en métabolites nocifs. En combinaison avec un régime alimentaire restreint en tyrosine et en phénylalanine, le NTBC s'est révélé efficace pour réduire les complications associées à la tyrosinémie. Cependant, une surveillance médicale étroite et une gestion appropriée sont essentielles pour ajuster la dose de NTBC et minimiser les effets secondaires potentiels, tout en assurant un équilibre nutritionnel adéquat. Dans certains cas graves, notamment en présence de complications hépatiques, la transplantation hépatique peut être envisagée comme une option thérapeutique.

Infection à CMV

La cholestase induite par l'infection à cytomégalovirus (CMV) est une condition médicale caractérisée par l'obstruction partielle ou complète des voies biliaires due à l'action du virus CMV. Cette obstruction peut entraîner une accumulation de la bile dans le foie, provoquant des symptômes de cholestase tels que l'ictère, prurit et troubles hépatiques. Les infections à CMV peuvent affecter les voies biliaires, entraînant des complications hépatiques et nécessitant une prise en charge médicale spécifique[102].

La physiopathologie des cholestases liées au cytomégalovirus (CMV) chez les nourrissons implique une atteinte du foie et des voies biliaires due à l'infection virale. Le CMV peut infecter les cellules hépatiques et les voies biliaires, entraînant une inflammation, une nécrose cellulaire et une altération de la fonction hépatique normale. Les conséquences directes de l'infection virale peuvent inclure la formation de thrombi biliaires, la prolifération néo-ductulaire et la fibrose portale. Cette altération de la structure hépatique peut entraîner une obstruction des voies biliaires, conduisant à une cholestase, caractérisée par une accumulation de la bile dans le foie et une libération insuffisante dans l'intestin. Les mécanismes précis de la physiopathologie des cholestases à CMV chez les nourrissons peuvent varier en fonction de la gravité de l'infection virale et de la réponse immunitaire de l'organisme[103].

I. Epidémiologie :

La prévalence globale à la naissance de l'infection congénitale à CMV est de 0,64%, mais elle varie considérablement d'une population d'étude à l'autre. Environ 11% des nourrissons nés vivants atteints d'une infection congénitale à CMV sont symptomatiques, mais les différences entre les études en ce qui concerne les définitions de l'infection à CMV et celles de l'infection congénitale sont importantes. La prévalence à la naissance augmente avec la séroprévalence maternelle du CMV[104]. La séroprévalence maternelle représente 29% de la variance de la prévalence à la naissance entre les populations étudiées.

La prévalence à la naissance est inversement corrélée à l'âge maternel moyen, mais cette relation n'est pas significative lorsque l'on tenait compte de la séroprévalence maternelle. Le taux de transmission aux nourrissons nés de mères ayant eu une primo-infection ou une infection récurrente pendant la grossesse est de 32% et de 1,4%, respectivement. Les primo-infections maternelles possibles (c.-à-d. mère séropositive avec des IgM CMV) ont entraîné des infections congénitales dans environ 20% des cas[105].

1. L'âge :

Dans notre série l'âge moyen du diagnostic était de 2,68 mois ce qui concorde avec les études de Hu et Tezer.

Tableau XIII: Age moyen du diagnostic dans différentes séries.

Série	Age moyen du diagnostic (mois)	Références
Hu et al (2012)	2,82	[106]
Tezer et al (2008)	2,7	[107]
Notre série	2,68	Notre série

2. Le sexe :

Le sexe ratio dans notre étude était de 3,5 avec une nette prédominance masculine ce qui concorde avec les études Hu et l'étude de Liberek.

Tableau XIV: Sexe ratio dans différentes séries.

Série	Sexe ratio	Référence
Hu et al (2012)	2,3	[106]
Liberek et al	1,21	[108]
Notre série	3,5	Notre série

II. Diagnostic positif :

1. Signes cliniques :

Les symptômes cliniques les plus fréquents étaient l'ictère, l'hépatomégalie et la splénomégalie[108].

Dans notre série 6 cas avaient une hépatomégalie.

2. Signes biologiques :

Une augmentation de l'activité de l'aminotransférase et des signes de cholestase. L'anémie, la leucocytose avec des formes atypiques de lymphocytes, ainsi que la thrombocytopénie sont les signes cliniques les plus importants[102,104,108].

Le diagnostic reposait sur des examens sérologiques (présence d'anticorps IgM spécifiques et/ou augmentation du titre des anticorps IgG), sur la présence d'antigène CMV intermédiaire ou précoce dans les leucocytes du sang périphérique ou sur des résultats positifs de la PCR dans le sang ou l'urine[108].

Dans notre étude 17 cas avaient une sérologie positive dont neuf avaient une PCR positive

III. Traitement :

Le traitement de l'hépatite à CMV ne doit être proposé qu'en cas de formes sévères ou prolongées chez les sujets immunocompétents et chez les sujets immunodéprimés. Il repose sur l'utilisation du ganciclovir, du foscarnet et de l'acyclovir parfois associés à des gammaglobulines anti CMV.

Syndrome d'alagille

Le syndrome d'Alagille (ALGS) est une maladie multisystémique autosomique dominante à pénétrance phénotypique variable qui a été décrite pour la première fois en 1969 par Daniel Alagille. Le diagnostic initial reposait sur la présence d'une paucité des voies biliaires intrahépatiques et d'au moins trois autres caractéristiques cliniques : cholestase chronique, cardiopathie, anomalies oculaires, anomalies squelettiques et traits faciaux caractéristiques.

Bien qu'ils ne soient pas actuellement inclus dans les critères de diagnostic, les patients présentent également une forte prévalence de maladies rénales et vasculaires.

L'ALGS est causée par diverses mutations de JAGGED1 (JAG1), qui code pour le ligand Jagged1 dans la voie de signalisation Notch[109,110]. La majorité des patients ont une mutation détectable de JAG1 (plus de 90%), mais il y a aussi un plus petit pourcentage de mutations de NOTCH2[111,112]. La même mutation génétique a souvent des caractéristiques phénotypiques différentes au sein d'une même famille.

Des recherches sont en cours sur les modificateurs génétiques de cette maladie afin d'élucider davantage la relation entre le génotype et le phénotype.

Dans notre série nous avons retenus trois cas de syndrome d'alagille.

I. Epidémiologie :

Les premières approximations basées sur le diagnostic de la cholestase chez les nourrissons estimaient la fréquence à 1 sur 70 000 naissances vivantes. Le diagnostic moléculaire a toutefois permis d'augmenter le nombre de cas détectés et l'incidence réelle est probablement plus proche de 1 sur 30 000[113].

1. L'âge :

Dans notre série l'âge moyen du diagnostic était de 6,3 mois ce qui ne concorde pas avec l'étude de Cho et proche de l'étude de Subramaniam.

Tableau XV: Age moyen du diagnostic selon différentes séries

Série	Age moyen du diagnostic (mois)	Références
Cho et al (2015)	2	[114]
Subramaniam et al (2011)	4,5	[115]
Notre série	6,3	Notre série

2. Le sexe :

Le sexe ratio dans notre série était de 2 avec prédominance masculine ce qui est proche de l'étude de Subramaniam.

Tableau XVI: Sexe ratio selon différentes séries.

Série	Sexe ratio	Références
Cho et al (2015)	0,9	[114]
Subramaniam et al (2011)	1,12	[115]
Notre série	2	Notre série

II. Diagnostic positif :

1. Diagnostic clinique et paraclinique :

Les principales caractéristiques cliniques et malformations sont les suivantes cholestase chronique due à la paucité des voies biliaires intrahépatiques, une cardiopathie congénitale affectant le système pulmonaire et de sa vascularisation, vertèbres en aile de papillon, faciès caractéristique avec un front large, embryotoxon postérieur et/ou anomalies du segment antérieur des yeux et une rétinopathie pigmentaire. Les autres caractéristiques sont les hémorragies intracrâniennes et les reins dysplasiques[116].

Les premiers rapports sur l'ALGS identifiaient les patients en fonction de la paucité des voies biliaires. Au fur et à mesure que l'on parle de la maladie, il a été démontré que, bien que l'atteinte hépatique soit fréquente, elle n'est pas toujours présente.

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

Des rapports plus récents font état d'une cholestase chez seulement 89% des patients et une paucité des voies biliaires chez 75% d'entre eux[115]. La cholestase peut varier de légère à sévère. L'hépatite, si elle est présente, est généralement légère et le dysfonctionnement synthétique est rare. Les taux de sels biliaires peuvent être élevés même si la bilirubine est normale. Les voies biliaires sont également endommagées par des élévations de la PAL et de la GGT.

Si un patient souffre d'une maladie du foie, elle se développe généralement pendant la période néonatale et se manifeste par une hyperbilirubinémie directe. La maladie hépatique ne se développe pas en dehors de la petite enfance[117,118].

il peut être difficile de prédire quels enfants verront leur état s'améliorer et lesquels développeront une cirrhose[119].

Un taux de Bilirubine totale supérieure à 6,5 mg/dL, bilirubine conjuguée supérieure à 4,5 mg/dL, et un taux de cholestérol supérieur à 520 mg/dL avant l'âge de 5 ans sont des prédicteurs d'une cirrhose hépatique durable et plus grave[120].

Common system involved in ALGS	Feature	Overall frequency in ALGS	Frequency of finding in JAG1(+) ALGS	Frequency of finding in NOTCH2 (+) ALGS
Hepatic	Paucity of biliary duct, conjugated hyperbilirubinemia, and liver failure	Up to 100%	100%	100%
Cardiac	Structural changes, pulmonary stenosis, and tetralogy of Fallot	90%–97%, 60%–67%, and 7%–16%	100%	60%
Facial features	Prominent forehead, deep-set eyes with moderate hypertelorism, pointed chin, and saddle or straight nose with a bulbous tip	20%–97%	97%	20%
Eye	Posterior embryotoxon	78%–89%	75%	60%
Skeletal	Vertebral anomalies (hemivertebra and butterfly vertebra)	33%–93%	64%	10%
Renal	Ureteropelvic obstruction and renal tubular acidosis	39%	40%	40%

Abbreviation: ALGS, Alagille syndrome.

Figure 84: Résumé des caractéristiques cliniques et de la fréquence des cas signalés chez les personnes atteintes de l'ALGS[121]

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

Dans notre étude la dysmorphie faciale, l'atteinte cardiaque et l'atteinte hépatique étaient présentes chez tous nos patients ce qui concorde avec la littérature. L'atteinte squelettique était présente chez un cas soit 33,33% ce qui concorde avec la littérature. L'atteinte oculaire était présente chez 2 cas soit 66,66% ce qui concorde aussi avec l'étude de Cho et l'étude de Subramaniam.

L'atteinte hépatique dans notre étude est expliquée par nos critères d'inclusion incluant tous les patients ayant une cholestase clinique et/ou biologique

Notre étude a noté la présence d'une association à une AVB chez un cas.

Tableau XVII: Malformations trouvées dans différentes séries.

Série	Atteinte hépatique	Atteinte cardiaque	Dysmorphie faciale	Squelettique	Atteinte oculaire	Références
Cho et al (2015)	89%	95%	100%	47%	67%	[114]
Subramaniam et al (2011)	89%	91%	77%	39%	61%	[115]
Notre série	100%	100%	100%	33,33%	66,66%	Notre série



Figure 85: Caractéristiques faciales typiques de l'ALGS. Vue de face (à gauche) et vue de profil (à droite)[122].

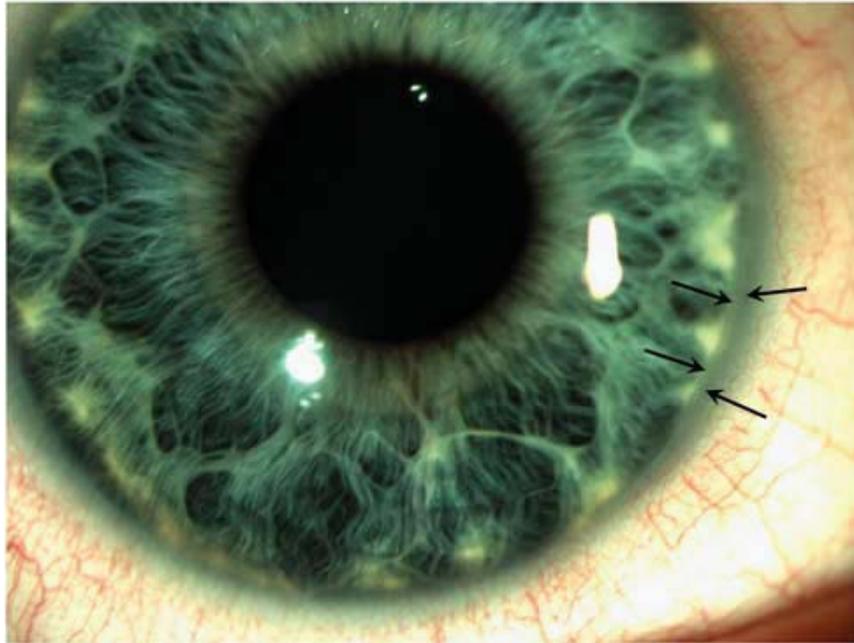


Figure 86: Embryotoxon postérieur (flèches) prise par Dr Anthony Quinn[116].

2. Diagnostic génétique :

Un diagnostic moléculaire est confirmé chez 96% des personnes ayant reçu un diagnostic clinique d'ALGS. La majorité des mutations de JAG1 et NOTCH2 peuvent être identifiées en séquençant tous les exons et les régions introniques immédiatement adjacentes afin d'identifier les épissures. Comme les mutations de JAG1 sont prédominantes, le séquençage de ce gène est effectué en premier lieu, suivi de celui de NOTCH2. Le séquençage de JAG1 identifie environ 85% des mutations ALGS, et l'analyse de la délétion ou de la duplication permet d'obtenir environ 9% de diagnostics moléculaires supplémentaires[122].

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une étude génétique.

III. Traitement :

Compte tenu de l'atteinte multisystémique de l'ALGS, les patients atteints de cette maladie doivent être évalués par une équipe multidisciplinaire, comprenant des spécialistes en hépatologie, en génétique médicale, en cardiologie, en néphrologie, en nutrition et en ophtalmologie, une équipe de transplantation hépatique, des neurologues, des neurochirurgiens et des spécialistes du développement de l'enfant en fonction des résultats[120].

La galactosémie :

I. Définition :

La galactosémie est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par une déficience en l'enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT). Cette enzyme est essentielle pour la dégradation du galactose, un sucre présent dans l'alimentation, en glucose, une forme de sucre utilisable par l'organisme. En l'absence de GALT fonctionnel, le galactose s'accumule dans le sang, le foie et d'autres tissus, provoquant divers symptômes et complications. La galactosémie nécessite un régime alimentaire strict exempt de galactose pour prévenir les conséquences graves de l'accumulation de ce sucre.

II. Diagnostic clinique et paraclinique :

Les patients atteints de CG présente plusieurs symptômes : on note le plus souvent un ictère, une hépatomégalie, un syndrome de cytolyse, une ascite et un syndrome dyspeptique (refus de nourriture, vomissements, diarrhée), une léthargie et des cataractes associée a des troubles de la coagulation, on peut observer aussi une hyperaminoacidopathie généralisée ou un syndrome hypoglycémique voir un État septique.[123]

Dosage Sanguin de Galactose : Une hypergalactosémie est retrouvée ; Une hypertyrosinémie peut être associée l'hypergalactosémie ;

On mesure des métabolites spécifiques du galactose, tels que le **galactose-1-phosphate (Gal-1-P)** et le **galactitol**, dans le sang et l'urine. Des taux élevés de ces métabolites sont caractéristiques de la galactosémie.[124]

Une analyse génétique est effectuée aussi pour identifier les mutations spécifiques dans les gènes responsables de la galactosémie, tels que le gène GALT pour la galactosémie de type I (GAL1) ou le gène GALK1 pour la galactosémie de type II (GAL2). Cette étape permet de confirmer le diagnostic et de déterminer le type précis de galactosémie.

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

Le traitement principal de la galactosémie est basé sur le régime sans lactose. Les produits laitiers, qui contiennent une grande quantité de galactose, doivent être strictement évités. Les bébés atteints de galactosémie doivent recevoir un substitut du lait maternel ou un lait spécialisé sans galactose ni lactose.

Maladie de Niemann–Pick :

I. Définition : [125]

La maladie de Niemann–Pick (NPD) est une maladie de stockage lysosomal causée par un déficit en sphingomyélinase acide (ASMD), qui catalyse l'hydrolyse de la sphingomyéline (SM) en céramide et phosphocholine. Elle est caractérisée par une accumulation anormale de lipides, notamment de sphingomyéline, dans divers organes du corps, en particulier le foie, la rate, les poumons, le cerveau et la moelle osseuse. Cette accumulation lipidique résulte de la déficience en enzymes spécifiques nécessaires pour métaboliser ces lipides. La NPD est classée en quatre sous-types : type A, B, C et E.

II. Manifestation clinique et paraclinique : [126]

Au niveau gastro-intestinal, on observe une hépatomégalie et une splénomégalie. Sur le plan pulmonaire, la maladie peut entraîner une maladie pulmonaire interstitielle, une diminution de la capacité de diffusion et des infections pulmonaires récurrentes. Sur le plan tégumentaire, l'ictère est un symptôme fréquent. Au niveau cardiovasculaire, des complications telles que la thrombocytopénie et l'hypercholestérolémie peuvent se manifester. Sur le plan rhumatologique, la maladie de Niemann–Pick peut entraîner une croissance altérée des os longs, une minéralisation ralentie des os et une coxa vara. Enfin, au niveau oculaire, des manifestations telles qu'une fovea centrale rouge cerise brillante entourée d'une macule blanche ou pâle, une opacification cornéenne et une décoloration brune de la capsule antérieure du cristallin peuvent être observées.

Des atteintes neurologiques peuvent être présents (ataxie, dystonie, retard mental...).

Le diagnostic de la maladie NP peut être réalisée : une étude de l'activité des enzymes lysosomales (chitotriosidase), une étude immunohistochimique des fibroblastes cutanés (test filipine) pour détecter les accumulations de cholestérol non estérifié dans les lysosomes ; détection de cellules « mousseuses » et d'histiocytes « bleus » dans la moelle osseuse ponctuée ; détection des accumulations de cholestérol non estérifié, de sphingomyéline et de glycolipides dans les macrophages hépatiques par microscopie électronique. Pour confirmer le diagnostic, une étude de génétique moléculaire est réalisée – à la recherche de mutations dans les gènes NPC1, NPC2. [127].

III. Traitement :

Pour la maladie de Niemann–Pick (NPD) de type A et B, il n'existe pas de remède. Les soins de soutien constituent le pilier du traitement.[126]

Thérapie de Remplacement Enzymatique (TRE) : [128]

La TRE n'est pas une option pour tous les types de la maladie de Niemann–Pick, mais elle peut être utilisée dans certains cas pour améliorer les symptômes spécifiques.

La TRE implique l'administration d'enzymes manquantes ou défectueuses pour aider à métaboliser les lipides anormaux dans les cellules.

Cela peut être utilisé pour les patients atteints de NPB, mais généralement pas pour les patients atteints de NPC.

Les autres étiologies sont représentées dans les figures 87 et 88.

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

Disease	Presentation	Radiology	Gene (s)	Gene function
Multisystem disease				
Alagille syndrome	GGTP, cholesterol often elevated, eye, and cardiac findings, LB not always clearly diagnostic when performed early in life	Vertebral anomalies	<i>JAG1; NOTCH2</i>	Signaling ligand; receptor for Jagged 1
ARC syndrome	Lax skin, limb contractures, renal tubular acidosis		<i>VPS33B; VIPAR</i>	Membrane protein recycling; basolateral sorting of canalicular proteins involved in bile secretion
Congenital disorders of glycosylation	Multisystemic		Numerous genes coding for glycosylation enzymes	N- and O- protein glycosylation leading to impaired function
Cystic fibrosis	Elevated sweat chloride; possible ductular proliferation on LB		Cystic fibrosis trans-membrane receptor (<i>CFTR</i>)	Chloride channel
Mitochondrial disorders	Multisystemic		Nuclear genes; mitochondrial genes	May impact mtDNA replication, protein translation, electron transport
Neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome	Hypotrichosis, alopecia, cholestasis		<i>CLDN1</i>	Claudin-1: tight junctions
Panhypopituitarism	LB: duct paucity, low pituitary hormones on stimulation, adrenal insufficiency	MRI may reveal microadenoma or absent sella		
Trisomy 21	Typical stigmata		Unknown	Unknown
Extrahepatic bile duct abnormalities				
Biliary atresia	LB diagnostic of obstruction with bile duct proliferation and bile duct plugs; acholic stools	Situs or vascular anomalies in 5% to 10%; possible absence of gallbladder		
Choledochal cyst	Abdominal mass along with features that overlap with BA (see below)	Cyst seen by US		
Choledocholithiasis	Acholic stools	US and IOC diagnostic	<i>ABCB4</i>	Multidrug resistance P-glycoprotein, MDR3
Congenital perforation of the common bile duct	Ascites without liver disease	Echogenic ascites		
Neonatal sclerosing cholangitis	GGTP often >800 IU/L; LB shows small duct destruction	IOC shows pruning of small bile ducts		
Hepatocellular diseases				
Alpha-1-antitrypsin deficiency	GGTP often high, α -1-antitrypsin level low (often falsely low in neonates), Pi type ZZ or SZ		<i>SERPINA1</i>	Anti-protease
Bile acid synthesis defects	GGTP normal, FABMS of urinary bile acids, may present with cirrhosis, fat-soluble vitamin deficiencies		<i>CYP7B1; AKR1D1 (SRD5B1); HSD3B7</i>	Oxysterol 7 α -hydroxylase Δ 4-3-oxosteroid-5 β -reductase deficiency 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency
Bile acid conjugation defects	FABMS of urinary bile acids		<i>BAAT; BAL</i>	Absence of conjugation

Figure 87: étiologies de la cholestase[129-137] [15]

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

Disease	Presentation	Radiology	Gene (s)	Gene function
PFIC1	GGTP low or normal; diarrhea and FTT; LB/EM helpful		<i>ATP8B1</i>	FIC1 translocates phospholipids from outer to inner canalicular membrane (floppase)—also expressed in intestine: considered multisystem disease
PFIC2	Low or normal GGTP; LB/EM helpful		<i>ABCB11</i>	Bile salt export pump
PFIC3	Elevated GGTP		<i>ABCB4</i>	Phospholipid flippase responsible for phosphatidylcholine transport into bile
Tight junction protein 2 mutations	Severe cholestasis		<i>TJP2</i>	Failure of tight junctions and protein localization
Transient neonatal cholestasis (neonatal hepatitis)	GGTP and AP 200 to 400 IU/L, ALT and AST 80 to 200 IU/L, LB negative for obstruction		<i>ATP8B1; ABCB11; ABCB4</i>	FIC1 polymorphisms; MDR3 polymorphisms
Inborn errors of metabolism				
Urea cycle defects				
Citrin deficiency	Normal liver enzymes or slightly elevated		<i>SLC25A13</i>	Mitochondrial aspartate-glutamate carrier
Ornithine trans-carbamylase deficiency	Neonatal hyperammonemia with/ without cholestasis and with/ without liver failure		<i>OTC</i>	Mitochondrial enzyme of urea cycle
Carbohydrate metabolism				
Galactosemia	Cholestasis and liver dysfunction		<i>GALT</i>	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase
Amino acid metabolism				
Tyrosinemia type I	May present with liver failure, Fanconi-related nephropathy, or seizures		<i>FAH</i>	Fumarylacetoacetate hydrolase
Lipid metabolism				
Niemann-Pick type C	Splenomegaly		<i>NPC1</i>	acid sphingomyelinase
Lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease)	Hepatomegaly, features suggesting NAFLD (neonatal liver failure)	Hyperechoic liver	<i>LIPA</i>	Lysosomal acid lipase

Figure 88 : étiologies de la cholestase[138,139] [15]

- ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; ARC = arthrogyrosis–renal dysfunction–cholestasis syndrome; AST = aspartate aminotransferase; CT = computed tomography;
- EM = electron microscopy; FABMS = fast atom bombardment mass spectroscopy; FTT = failure to thrive; GGTP = gamma–glutamyl transferase; IOC = intraoperative cholangiogram; LB = liver biopsy;
- MDR3 = multidrug resistance 3 gene; MRI = magnetic resonance imaging; mtDNA = mitochondrial DNA; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; PFIC = progressive familial intrahepatic cholestasis; US = ultrasound.

Recommandations

- Tout ictère chez le nouveau-né et le nourrisson doit faire réaliser une surveillance des selles à la recherche d'une cholestase.
- Il est essentiel d'instaurer l'utilisation de l'échelle colorimétrique dans le quotidien des professionnels de la santé, tels que les médecins généralistes, les pédiatres, les infirmiers et les centres de santé. Cela permettra le diagnostic précoce de certaines pathologies traitables notamment l'AVB.
- Tout ictère néonatal qui dure au-delà de deux semaines de vie doit être exploré et une AVB doit être éliminée rapidement en cas d'ictère cholestatique.
- En cas de doute diagnostique, la cholangiographie (chirurgicale, percutanée ou rétrograde endoscopique) est l'examen de référence indispensable pour exclure une AVB.
- Une cholestase chez un nouveau-né ou jeune nourrisson doit faire explorer la fonction hépatique, toute IHC associée est une maladie métabolique jusqu'à preuve du contraire (notamment une tyrosinémie ou une galactosémie).
- Une standardisation de la prise en charge des cholestases des nourrissons à l'échelle nationale peut être le garant d'une meilleure prise en charge par l'implication des différentes sociétés savantes de pédiatrie.
- Le développement d'un service de génétique s'intéressant à la cholestase du nourrisson (à l'échelle nationale) peut aboutir à une meilleure caractérisation étiologique des cholestases du nourrisson et aider à leur prise en charge.
- Le développement de centre de référence pourrait améliorer le diagnostic et la prise en charge de certaines étiologies rares des cholestases.
- Le développement de centre de transplantation hépatique devient impératif devant le nombre élevé de décès par cholestase avec étiologie identifiée ou non.



CONCLUSION



La maladie cholestatique du foie chez les nourrissons est hétérogène en termes d'étiologie et d'histoire naturelle. Étant donné qu'un traitement médical/chirurgical spécifique est disponible pour de nombreux troubles cholestatiques, un diagnostic rapide est impératif avant que des lésions hépatiques irréversibles ne surviennent. L'anticipation et la reconnaissance de diverses conséquences médicales, nutritionnelles, émotionnelles et psychologiques de la cholestase chronique optimiseront la croissance et le développement et minimiseront l'inconfort et l'invalidité.

Le diagnostic tardif de l'atrésie des voies biliaires demeure un défi dans de nombreux pays, tandis que cette condition reste la principale raison de la transplantation hépatique chez les enfants. Il existe un besoin urgent de programmes nationaux de dépistage pour identifier les nourrissons atteints de cholestase, en particulier ceux atteints d'AVB.

Ce travail de thèse qui a mis en évidence les difficultés d'établir rapidement un diagnostic étiologique de cholestase chez un nourrisson, montre qu'il est indispensable de reconnaître rapidement la cause d'un ictère néonatal prolongé au-delà du 15^e jour de vie et d'en préciser la nature cholestatique, afin de ne pas méconnaître une AVB qui nécessite une intervention chirurgicale précoce. Les enfants atteints d'une AVB diagnostiquée tardivement après 2 mois de vie, alors que les signes de cholestase étaient évidents dès la période néonatale, reste encore trop nombreux.

Une cholestase néonatale peut révéler une grande variété de maladies chroniques du foie mais la cause la plus fréquente reste l'AVB dans notre contexte.



ANNEXE



Fiche d'exploitation

I. Identité :

- N° Dossier : Date d'entrée : Date de sortie:
- Prénom-nom :
- Sexe : M F
- Age : (mois)
- Adresse :
- Durée d'hospitalisation :

II. ATCD :

1. Personnels :

- Grossesse : suivie non suivie
- Age gestationnel :
- Sérologies TORCH :
- Accouchement : médicalisé (oui non) voie haute voie basse
 Prématuré : A terme : Post-terme :
- Poids de naissance :
- SNN :
- Ictère NN :
 - Âge de début
 - Âge de résolution

- Selles :
- Urines :
- Bilan fait :
- Allaitement : maternel artificiel mixte
- Développement psychomoteur : bon mauvais
- Vaccination

2. Familiaux :

- Consanguinité des parents : 1^{er} degré 2^{ème} degré
- Cas similaires dans la famille
- Hépatopathie dans la famille
- Décès dans la fratrie/famille

III. HDM :

- Date de début de la cholestase :
- Mode d'installation : brutal progressif
- Ictère : permanent intermittent franc modéré
- Décoloration des selles : complète partielle permanente
- Intermittente
- Urines foncées : en permanence en intermittence
- Signes hémorragiques :
- Prurit
- Fièvre

- Autres signes :
- Distension abdominale
- Episode d'hypoglycémie

IV. Examen clinique :

- Paramètres anthropométriques :
 - Poids : (DS) taille : (DS) PC : (DS)
- Examen général :
Faciès dysmorphique Déformation squelette Malformation connue
 - Ictère (franc modéré discret) pâleur CM
- Ex. abdominal :
 - HMG SMG circulation veineuse collatérale Ascite
Masse abdominale autre
- Ex des autres appareils :
 - Souffle cardiaque
 - Situs inversus

V. Bilan paraclinique :

1. Numération formule sanguine :
2. BIL T : BIL C : PAL : GGT : CHOL T :
3. ASAT : ALAT :
4. TP : TCA :
5. Dosage de l'alpha 1 antitrypsine :

Cholestase du nourrisson : quel profil étiologique

6. CRP :
7. Sérologie : Ac anti HVA : Sérologie HVB : TPHA-VDRL : CMV:
 Rubéole: Toxoplasmose :
8. ECBU:
9. TSH : T4 :
10. α -foeto-protéine Protides totaux Albuminémie
11. Hémoculture :
12. Spot test ou dosage du galactose urinaire
13. Ex. ophtalmo :
14. Rx thorax :
15. Rx du rachis dorsolombaire :
16. Echo abdominale :
17. Echo-cardiographie :
18. Exploration chirurgicale : oui non
19. Ponction biopsie du foie :
20. Cortisolémie de 8h
21. Papier buvard
22. Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires
23. Dosage de succinyl acétone urinaire

VI. Etiologie retenue :

- Date du diagnostic étiologique :
- Délai entre cholestase et diagnostic :

VII. Traitement :

- Médical :
 - Symptomatique :
 - Spécifique :
- Chirurgical :

VIII. Evolution :

- Durée d'hospitalisation
- À court terme :
- À moyen terme : guérison perte de vue décès
- Complications :
 - Cholestase : diminuée aggravée stabilisée
 - Cirrhose
 - HTP
 - IHC
 - Infection :
 - Hémorragies



RESUMES



Résumé

Introduction :

La cholestase du nourrisson, caractérisée par une altération de la sécrétion biliaire normale, peut avoir diverses causes, notamment des anomalies congénitales et des infections. L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une préoccupation majeure, nécessitant un traitement rapide pour éviter des complications hépatiques graves. Des facteurs génétiques et environnementaux jouent également un rôle dans la cholestase infantile. Une évaluation précoce et une prise en charge adéquate sont cruciales pour prévenir des complications sévères.

Matériels et Méthodes :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive, étalée sur une période de 5 ans, entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2022, incluant 62 nourrissons suivis pour cholestase au sein du service de pédiatrie B au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Résultats :

Nos nourrissons avaient un âge moyen de 100 jours, Le principal signe révélateur était l'ictère. La décoloration des selles, ainsi que des urines foncées ont été trouvés chez tous nos patients. L'hépatomégalie a été trouvé chez 40 de nos patients.

Tous nos patients avaient un taux élevé de bilirubine conjugué posant le diagnostic de cholestase, 55 avaient un taux élevé de PAL, 59 avaient un taux élevé de GGT, un TP bas a été trouvé chez 26 cas, en notant que tous nos patients avaient de cytolysse hépatique.

L'échographie abdominale a posé le diagnostic D'AVB chez 12 de nos patients à elle seule, tandis que 7 de nos patients ont bénéficié d'une exploration chirurgicale, ne montrant qu'un seul cas d'AVB.

Parmi les 17 cas ayant une tyrosine élevée à la chromatographie des acides aminés, 9 avaient une tyrosinémie confirmée par le dosage de syccinyl acétone.

L'étiologie la plus fréquente dans notre étude, était l'AVB (19 cas) suivie par la tyrosinémie (9 cas) et l'infection à CMV (9 cas).

Le traitement symptomatique des cholestases est basé surtout sur l'AUDC, les vitamines A D E K, une nutrition hypercalorique, hyperprotidique, et un traitement des signes associés.

Le traitement étiologique dépend de la cause sous-jacente si elle est trouvée.

L'évolution vers une cirrhose était présente chez 18 cas, ainsi qu'un nombre de décès de 10 cas a été enregistré dans notre série.

Conclusion :

La maladie cholestatique du foie chez les nourrissons présente une diversité étiologique et une évolution variable, soulignant l'importance d'un diagnostic rapide pour prévenir des lésions hépatiques irréversibles. Notre étude a démontré l'importance d'intégrer l'utilisation de l'échelle colorimétrique dans la routine des professionnels de la santé, facilitant ainsi le diagnostic précoce de certaines pathologies, notamment l'atrésie des voies biliaires qui est la cause la plus fréquente, ainsi qu'une standardisation de la prise en charge des cholestases des nourrissons à l'échelle nationale.

Abstract

Introduction:

Cholestasis in infancy, characterized by impairment of normal bile secretion, can have a variety of causes, including congenital anomalies and infections. Biliary atresia (BVA) is a major concern, requiring prompt treatment to avoid serious hepatic complications. Genetic and environmental factors also play a role in childhood cholestasis. Early assessment and adequate management are crucial to prevent severe complications.

Materials and Methods:

Our work is a retrospective descriptive study, spread over a period of 5 years, between January 1, 2018 and December 31, 2022, including 62 infants followed for cholestasis within the pediatric department B at the Mohamed VI University Hospital in Marrakech.

Results:

Our infants had an average age of 100 days. The main revealing sign was jaundice. Discoloration of stools, as well as dark urine were found in all of our patients. Hepatomegaly was found in 40 of our patients.

All our patients had a high level of conjugated bilirubin making the diagnosis of cholestasis, 55 had a high level of ALP, 59 had a high level of GGT, low PT was found in 26 cases, noting that all our patients had hepatic cytolysis.

Abdominal ultrasound alone diagnosed AVB in 12 of our patients, while 7 of our patients underwent surgical exploration, showing only one case of AVB.

Among the 17 cases with elevated tyrosine on amino acid chromatography, 9 had tyrosinemia confirmed by syccinyl acetone assay.

The most common etiology in our study was AVB (19 cases) followed by tyrosinemia (9 cases) and CMV infection (9 cases).

The symptomatic treatment of cholestasis is mainly based on UDCA, vitamins A D E K, high-calorie, high-protein nutrition, and treatment of associated signs.

Etiological treatment depends on the underlying cause if found.

The progression towards cirrhosis was present in 18 cases, as well as a number of deaths of 10 cases was recorded in our series.

Conclusion:

Cholestatic liver disease in infants presents etiological diversity and variable course, emphasizing the importance of rapid diagnosis to prevent irreversible liver damage. Our study demonstrated the importance of integrating the use of the colorimetric scale into the routine of health professionals, thus facilitating the early diagnosis of certain pathologies, notably biliary atresia which is the most common cause, as well as standardization of the management of cholestasis in infants on a national scale. as well as standardization of the management of cholestasis in infants on a national scale.

ملخص

مقدمة

يمكن أن يكون للركود الصفراوي في مرحلة الطفولة، والذي يتميز بضعف إفراز الصفراء الطبيعي، مجموعة متنوعة من الأسباب، بما في ذلك التشوهات الخلقية والالتهابات. يعد رتق القناة الصفراوية (AVB) مصدر قلق كبير، ويتطلب علاجًا سريعًا لتجنب حدوث مضاعفات كبدية خطيرة. تلعب العوامل الوراثية والبيئية أيضًا دورًا في الركود الصفراوي في مرحلة الطفولة. التقييم المبكر والإدارة الكافية أمران حاسمان لمنع حدوث مضاعفات خطيرة.

المواد والأساليب

عملنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي، موزعة على فترة 5 سنوات، بين 1 يناير 2018 و 31 ديسمبر 2022، بما في ذلك 62 رضيعًا تمت متابعتهم بسبب ركود صفراوي داخل قسم الأطفال (ب) في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش.

نتائج

كان متوسط عمر أطفالنا الرضع 100 يوم، وكانت العلامة الرئيسية الدالة على ذلك هي اليرقان. تم العثور على تغير لون البراز، وكذلك البول الداكن في جميع مرضانا. تم العثور على تضخم الكبد في 40 من مرضانا.

كان لدى جميع مرضانا مستوى عالٍ من البيليروبين المترافق مما أدى إلى تشخيص الركود الصفراوي، وكان 55 مريضًا لديهم مستوى عالٍ من ALP، و 59 لديهم مستوى عالٍ من GGT، وتم العثور على انخفاض البروثرومبين في 26 حالة، مع ملاحظة أن جميع مرضانا كانوا يعانون من انحلال الخلايا الكبدي.

تم تشخيص AVB عن طريق الموجات فوق الصوتية على البطن فقط في 12 من مرضانا، في حين خضع 7 من مرضانا للاستكشاف الجراحي، مما أظهر حالة واحدة فقط من AVB.

من بين 17 حالة مع ارتفاع التيروزين في كروماتوغرافيا الأحماض الأمينية، تم تأكيد 9 حالات من تيروزين الدم عن طريق مقايسة سيسينيل أسيتون.

كانت المسببات الأكثر شيوعاً في دراستنا هي رتق القناة الصفراوية (19 حالة) يليها تيروزين الدم (9 حالات) و عدوى CMV (9 حالات).

يعتمد علاج أعراض الركود الصفراوي بشكل أساسي على UDCA، والفيتامينات A D E K، والتغذية ذات السرعات الحرارية العالية والبروتين العالي، وعلاج العلامات المرتبطة بها.

يعتمد العلاج المسبب للمرض على السبب الكامن إذا وجد.

كان التقدم نحو تليف الكبد موجوداً في 18 حالة، كما تم تسجيل عدد من الوفيات لـ 10 حالات في سلسلتنا.

خاتمة

يقدم مرض الكبد الركودي عند الرضع تنوعاً مسبباً ومساراً متغيراً، مما يؤكد أهمية التشخيص السريع لمنع تلف الكبد الذي لا رجعة فيه. أظهرت دراستنا أهمية دمج استخدام المقياس اللوني في روتين العاملين في مجال الصحة، وبالتالي تسهيل التشخيص المبكر لبعض الأمراض، ولا سيما رتق القناة الصفراوية وهو السبب الأكثر شيوعاً، فضلاً عن توحيد إدارة الركود الصفراوي عند الرضع على المستوى الوطني.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Feldman AG, Sokol RJ.**
Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention.
Neoreviews 2021;22:e819-36. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>.
2. **Feldman AG, Sokol RJ.**
Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis.
Seminars in pediatric surgery 2020;29:150945.
<https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>.
3. **Fischler B, Lamireau T.**
Cholestasis in the newborn and infant.
Clinics and research in hepatology and gastroenterology 2014;38:263-7.
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.03.010>.
4. **Valette PJ, De Baere T.**
[Biliary and vascular anatomy of the liver].
J radiol 2002;83:221-34.
5. **Anatomie Chirurgicale Des Voies Biliaires Extrahépatiques Et de La Jonction Biliopancréatique**
| PDF | Foie | Vésicule biliaire. Scribd n.d.
<https://fr.scribd.com/document/519617584/anatomie-chirurgicale-des-voies-biliaires-extrahepatiques-et-de-la-jonction-biliopancreatique>.
6. **Couinaud C, Delmas AP, Patel JP.**
Le foie: études anatomiques et chirurgicales.
Paris, france: masson & cie; 1957.
7. **Anatomie Chirurgicale Des Voies Biliaires Extrahépatiques Et de La Jonction Biliopancréatique**
| PDF | Foie | Vésicule biliaire. Scribd n.d.
<https://fr.scribd.com/document/519617584/anatomie-chirurgicale-des-voies-biliaires-extrahepatiques-et-de-la-jonction-biliopancreatique>.

- 8. Masson E.**
Conduite à tenir devant une cholestase.
EM-Consulte n.d.
<https://www.em-consulte.com/article/29155/conduite-a-tenir-devant-une-cholestase>
(accessed november 11, 2023).
- 9. Masson E.**
Physiopathologie moléculaire de la cholestase.
EM-Consulte n.d.
<https://www.em-consulte.com/article/13359/physiopathologie-moleculaire-de-la-cholestase> (accessed november 11, 2023).
- 10. Satrom K, Gourley G.**
Cholestasis in Preterm Infants.
Clin perinatol 2016;43:355-73.
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.012>.
- 11. Hsieh M-H, Pai W, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Chen H-L.**
Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors.
Pediatr neonatol 2009;50:202-7. *[https://doi.org/10.1016/s1875-9572\(09\)60064-4](https://doi.org/10.1016/s1875-9572(09)60064-4)*.
- 12. Lee WS, Sokol RJ.**
Intestinal Microbiota, Lipids, and the Pathogenesis of Intestinal Failure-Associated Liver Disease.
J pediatr 2015;167:519-26. *<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.048>*.
- 13. Khalaf RT, Sokol RJ.**
New Insights Into Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children.
Hepatology 2020;71:1486-98. *<https://doi.org/10.1002/hep.31152>*.
- 14. Jacquemin E.**
Dépistage de l'atrésie des voies biliaires et couleur des selles: méthode de l'échelle colorimétrique.
La presse médicale 2007;36:945-8. *<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.03.018>*.

15. **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.
Journal of pediatric gastroenterology & nutrition 2017;64:154-68.
<https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001334>.
16. **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 2020;323:1141. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0837>.
17. **Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL.**
Newborn Bilirubin Screening for Biliary Atresia.
N engl j med 2016;375:605-6. <https://doi.org/10.1056/nejmc1601230>.
18. **Harpavat S, Ramraj R, Finegold MJ, Brandt ML, Hertel PM, Fallon SC, et al.**
Newborn Direct or Conjugated Bilirubin Measurements As a Potential Screen for Biliary Atresia.
J pediatr gastroenterol nutr 2016;62:799-803.
<https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001097>.
19. **Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ.**
Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth.
Pediatrics 2011;128:e1428-1433. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1869>.
20. **Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF.**
Preface to the Third Edition. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver Disease in Children.
3rd ed., cambridge university press; 2007, p. Xv-xvi.
<https://doi.org/10.1017/cbo9780511547409.001>.

21. **Sullivan JS, Sundaram SS, Pan Z, Sokol RJ.**
Parenteral nutrition supplementation in biliary atresia patients listed for liver transplantation.
Liver transpl 2012;18:120–8. <https://doi.org/10.1002/lt.22444>.
22. **Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, Bucuvalas J, Magee JC, McDiarmid SV, et al.**
Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation.
J pediatr 2005;147:180–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.073>.
23. **DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, Haber BA, Shneider BL, Whittington PF, et al.**
Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium.
Hepatology 2007;46:1632–8. <https://doi.org/10.1002/hep.21923>.
24. **Feldman AG, Sundaram SS, Beaty BL, Torres R, Curtis DJ, Kempe A.**
Immunization Status at the Time of Liver Transplant in Children and Adolescents.
Jama 2019;322:1822–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14386>.
25. **Feldman AG, Beaty BL, Curtis D, Juarez–Colunga E, Kempe A. Incidence of Hospitalization for Vaccine–Preventable Infections in Children Following Solid Organ Transplant and Associated Morbidity, Mortality, and Costs.** *JAMA Pediatr* 2019;173:260–8. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4954>.
26. **Feldman AG, Sundaram SS, Beaty BL, Kempe A.**
Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus and Vaccine–Preventable Infections in the First 2 Years After Pediatric Liver Transplant.
J pediatr 2017;182:232–238.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.021>.
27. **Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, Superina RA.**
Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis.
J pediatr surg 2017;52:268–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.021>.

28. **Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al.**
Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis.
Hepatology 2017;65:1645-54. <https://doi.org/10.1002/hep.29019>.
29. **Nittono H, Tokita A, Hayashi M, Watanabe T, Obinata K, Nakatsu N, et al.**
Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia.
Biomedicine & pharmacotherapy 1989;43:37-41. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(89\)90189-3](https://doi.org/10.1016/0753-3322(89)90189-3).
30. **El-Rifai N, Gottrand F.**
Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestases de l'enfant.
Gastroentérologie clinique et biologique 2004;28:852-9.
[https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(04\)95147-0](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(04)95147-0).
31. **Kotb MA.**
Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia.
Journal of pediatric surgery 2008;43:1321-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.11.043>.
32. **Luketic VA, Sanyal AJ.**
The current status of ursodeoxycholate in the treatment of chronic cholestatic liver disease.
Gastroenterologist 1994;2:74-9.
33. **Qiu J-L, Shao M-Y, Xie W-F, Li Y, Yang H-D, Niu M-M, et al.**
Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis.
Medicine 2018;97:e12005. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012005>.
34. **Paumgartner G, Beuers U.**
Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease.
Clinics in liver disease 2004;8:67-81. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(03\)00135-1](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00135-1).

35. **Beuers U.**
Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver.
Hepatology 2001;33:1206-16. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24034>.
36. **Trauner M, Boyer JL.**
Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation.
Physiological reviews 2003;83:633-71. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2002>.
37. **Lacaille F, Lachaux A.**
Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.
Rueil-malmaison: doin éd; 2010.
38. **Chardot C.**
Atrésie des voies biliaires : actualités.
Archives de pédiatrie 2003;10:s52-4. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(03\)90379-4](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(03)90379-4).
39. **Chardot C.**
Biliary atresia.
Orphanet j rare dis 2006;1:28. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-28>.
40. **De Vries W, De Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PMJG, Hulscher JBF, et al.**
Biliary Atresia in The Netherlands: Outcome of Patients Diagnosed between 1987 and 2008.
The journal of pediatrics 2012;160:638-644.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.061>.
41. **Fischler B, Lamireau T.**
Cholestasis in the newborn and infant.
Clinics and research in hepatology and gastroenterology 2014;38:263-7.
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.03.010>.

42. **Hartley JL, Davenport M, Kelly DA.**
Biliary atresia.
The lancet 2009;374:1704-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60946-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60946-6).
43. **L. H. Rodijk, A. F. Bos, H. J. Verkade, R. H. De Kleine, J. B. F. Hulscher, et J. L. M. Bruggink,**
« Early Motor Repertoire in Infants With Biliary Atresia: A Nationwide Prospective Cohort Study »,
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., vol. 72, n° 4, p. 592-596, avr. 2021, doi:
[10.1097/mpg.0000000000003021](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003021).
44. **A. Asai, A. Miethke, et J. A. Bezerra,**
« Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes »,
Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., vol. 12, n° 6, p. 342-352, juin 2015, doi:
[10.1038/nrgastro.2015.74](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.74).
45. **A. Bezerra .**
« Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century »,
Hepatology, vol. 68, n° 3, p. 1163-1173, sept. 2018, doi: [10.1002/hep.29905](https://doi.org/10.1002/hep.29905).
46. **Xiao H, Huang R, Chen L, Diao M, Li L.**
The Application of a Shorter Loop in Kasai Portoenterostomy Reconstruction for Ohi Type III Biliary Atresia: A Prospective Randomized Controlled Trial.
Journal of surgical research 2018;232:492-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.07.002>.
47. **Kasai M, Mochizuki I, Ohkohchi N, Chiba T, Ohi R.**
Surgical limitation for biliary atresia: Indication for liver transplantation.
Journal of pediatric surgery 1989;24:851-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(89\)80580-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80580-9).
48. **Davenport M.**
Biliary atresia: clinical aspects.
Seminars in pediatric surgery 2012;21:175-84.
<https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010>.

49. **Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER.**
Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. Surgery 1993;113:662-8.
50. **Okazaki T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T.**
Long-term postsurgical outcome of biliary atresia.
Journal of pediatric surgery 1999;34:312-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90198-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90198-7).
51. **Bill H. William E. Ladd, M.D.:**
Great Pioneer of North American Pediatric Surgery. In: Rickham PP, editor.
Historical Aspects of Pediatric Surgery, vol. 20, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1986, p. 52-9. https://doi.org/10.1007/978-3-642-70825-1_6.
52. **Mowat AP.**
Biliary atresia into the 21st century: A historical perspective.
Hepatology 1996;23:1693-5. <https://doi.org/10.1002/hep.510230653>.
53. **Ladd WE, Gross RE.**
Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of children.
Follow-up studies: annals of surgery 1940;112:51-63.
<https://doi.org/10.1097/00000658-194007000-00006>.
54. **Longmire WP, Sanford MC.**
Intrahepatic cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary obstruction.
Surgery 1948;24:264-76.
55. **Sterling JA.**
Long-term survival of infants without extrahepatic bile ducts.
The american journal of surgery 1966;112:382-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(66\)90207-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(66)90207-8).
56. **Fonkalsrud EW, Kitagawa S, Longmire WP.**
Hepatic lymphatic drainage to the jejunum for congenital biliary atresia.
The American Journal of Surgery 1966;112:188-94. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(66\)90008-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(66)90008-0).

57. **Debray D, Bernard O, Gauthier F.**
Transplantation hépatique chez l'enfant.
La Presse Médicale 2009;38:1299-306. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.05.009>.
58. **Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X.**
Assessment of Risk of Bleeding From Esophageal Varices During Management of Biliary Atresia in Children.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2013;56:537-43.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318282a22c>.
59. **Qiao G, Li L, Cheng W, Zhang Z, Ge J, Wang C.**
Conditional probability of survival in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a Chinese population-based study.
Journal of Pediatric Surgery 2015;50:1310-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.062>
60. **Asai A, Wu J-F, Wang KS, Yamataka A, Nio M, Su D-J, et al.**
The Outcome of Patients With Cystic Biliary Atresia With Intact Proximal Hepatic Ducts Following Hepatic-Cyst-Jejunostomy.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2022;75:131-7.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003485>.
61. **Benyaich et al**
Prise en charge des atrésies des voies biliaires au service de chirurgie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech , thèse N : 58, 2015
UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH
62. **Gagnon G, Simard E, Brisson F, Beaudry E, Charbonneau A.**
[Not Available].
Can Med Assoc J 1959;81:902-7.
63. **Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ.**
Epidemiology of Biliary Atresia: A Population-based Study.
Pediatrics 1997;99:376-82. <https://doi.org/10.1542/peds.99.3.376>.

64. **Smith BM, Laberge J–M, Schreiber R, Weber AM, Blanchard H.**
Familial biliary atresia in three siblings including twins.
Journal of Pediatric Surgery 1991;26:1331–3. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(91\)90613-X](https://doi.org/10.1016/0022-3468(91)90613-X).
65. **Nakada M, Nakada K, Kawaguchi F, Wakisaka M, Kashimura T, Yamate N, et al.**
Immunologic Reaction and Genetic Factors in Biliary Atresia. *Tohoku J Exp Med* 1997;181:41–7. <https://doi.org/10.1620/tjem.181.41>.
66. **Fischler B, Haglund B, Hjern A.**
A population–based study on the incidence and possible pre– and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia.
The Journal of Pediatrics 2002;141:217–22. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.126001>.
67. **Hyams JS, Glaser JH, Leichtner AM, Morecki R.**
Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins.
The Journal of Pediatrics 1985;107:420–2. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80524-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80524-2).
68. **Cheng G, Tang CS–M, Wong EH–M, Cheng WW–C, So M–T, Miao X, et al.**
Common genetic variants regulating ADD3 gene expression alter biliary atresia risk.
Journal of Hepatology 2013;59:1285–91. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.021>.
69. **Chardot C, Carton M, Spire–Bendelac N, Pommelet CL, Golmard J–L, Auvert B.**
Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986–96.
Journal of Hepatology 1999;31:1006–13. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80312-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80312-2).
70. **Nio M, Sasaki H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Tanaka H.**
Impact of age at Kasai operation on short– and long–term outcomes of type III biliary atresia at a single institution.
Journal of Pediatric Surgery 2010;45:2361–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.08.032>.

71. **Jiang L-P, Chen Y-C, Ding L, Liu X-L, Li K-Y, Huang D-Z, et al.**
The diagnostic value of high-frequency ultrasonography in biliary atresia.
Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International 2013;12:415-22. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(13\)60065-X](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(13)60065-X).
72. **Boskovic A, Kitic I, Prokic D, Stankovic I, Grujic B.**
Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants.
Turk J Gastroenterol 2014;25:170-4. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.5603>.
73. **Yang J-G, Ma D-Q, Peng Y, Song L, Li C-L.**
Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis.
Clinical Imaging 2009;33:439-46. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.01.003>.
74. **Pariente D.**
[Sonography of the pediatric abdomen: liver and biliary tract].
J Radiol 2001;82:741-51; discussion 753-754.
75. **Bernard O.**
Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né.
Archives de Pédiatrie 1998;5:1031-5. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80020-1](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80020-1).
76. **Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R.**
Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries.
J of Gastro and Hepatol 2009;24:97-102. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05737.x>.
77. **Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al.**
Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition:
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2004;39:115-28.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200408000-00001>.

78. **Brahee DD, Lampl BS.**
Neonatal diagnosis of biliary atresia: a practical review and update.
Pediatr Radiol 2022;52:685-92. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05148-y>.
79. **Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al.**
A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000.
The Journal of Pediatrics 2006;148:467-474.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.054>.
80. **Feldman AG, Mack CL.**
Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2015;61:167-75. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000755>.
81. **Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM.**
Tyrosinemia: A Review.
Pediatr Dev Pathol 2001;4:212-21. <https://doi.org/10.1007/s100240010146>.
82. **Lau L, Haganir RL.**
Role of Tyrosine Phosphorylation in the Nervous System. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects.*
6th edition, Lippincott-Raven; 1999.
83. **Locatelli F, Puzenat E, Arnoux JB, Blanc D, Aubin F.**
Richner-Hanhart Syndrome (Tyrosinemia Type II)
n.d. 2017 PMID: 29360903
84. **Delevoe C, Giordano F, van Niel G, Raposo G.**
La biogenèse des mélanosomes.
Med Sci (Paris) 2011;27:153-62. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011272153>.
85. **Mustelin T, Vang T, Bottini N.**
Protein tyrosine phosphatases and the immune response.
Nat Rev Immunol 2005;5:43-57. <https://doi.org/10.1038/nri1530>.

- 86. Koide S, Sidhu SS.**
The Importance of Being Tyrosine: Lessons in Molecular Recognition from Minimalist Synthetic Binding Proteins.
ACS Chem Biol 2009;4:325–34. <https://doi.org/10.1021/cb800314v>.
- 87. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, Colzato LS.**
Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands—A review.
Journal of Psychiatric Research 2015;70:50–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.014>.
- 88. Kaye CI, and the Committee on Genetics.**
Newborn Screening Fact Sheets.
Pediatrics 2006;118:e934–63. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1783>.
- 89. Ч. С.В.,**
« Clinical case of tyrosinemia type I in the newborn », *Nauchno-Prakt. Zhurnal «Medicinskaia Genet., n° 5, p. 48, mai 2022, doi: 10.25557/2073-7998.2022.05.46-48.*
- 90. Meiouet F, El Kabbaj S, Abilkassem R, Boemer F.**
Moroccan Experience of Targeted Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry.
Pediatric Reports 2023;15:227–36. <https://doi.org/10.3390/pediatric15010018>.
- 91. Laroche J.**
Experience with 37 Infants with Tyrosinemia
1967;97.
- 92. Vinokurova et al,**
tyrosinemia type liver and kidney have a five-year-old child
2018, regional children's clinical hospital (614066, Perm, Russia)
- 93. Kvittingen EA.**
Tyrosinaemia type I—an update.
J Inherit Metab Dis 1991;14:554–62. <https://doi.org/10.1007/BF01797926>.

94. **Namazova-Baranova LS, Volynets GV, Nikitin AV, Skvortsova TA, Karulina AS, Smirnov IE, et al.**
Step by step diagnosis of hereditary tyrosinemia type I in children.
jour 2019;19:132-7. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19-3-132-137>.
95. **Scott CR.**
The genetic tyrosinemias.
American J of Med Genetics Pt C 2006;142C:121-6.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30092>.
96. **O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, A.M. A, O.P. V, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, M.M. K, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, et al.**
Features of the modern pesticides modes of action on the thyroid gland functionality (review).
Dovkil Zdor 2019:60-4. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.02.060>.
97. **tirozinemiya-i-go-tipa-obzor-literatury-i-opisanie-klinicheskogo-sluchaya.pdf** n.d.
98. **Chabaâ L, Dahri S, Moutaj R, Balouch L, Talbaoui H, Benslimane A, et al.**
GRGôW áJO'fdG á«ªæjRhÒàΠd »Lfdj«ÑdG ¢ü«î°ûàdG.
Maroc Médical 2003.
99. **Mazanova NN, Savost'Yanov KV, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Murav'Eva LV, et al.**
Biochemical and molecular genetic diagnosis of tyrosinemia, type I in russian patients.
jour 2019;20:68-73. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-2-68-73>.
100. **L. Sniderman King, C. Trahms, et C. R. Scott,**
« Tyrosinemia Type I »,
in GeneReviews®, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993

101. Mazanova .

A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delC)

2019 doi: 10.1023/a:1005539803576. n.d.

102. Chatterjee A, Mukherjee S, Basu B, Roy D, Basu R, Ghosh H, et al.

Insight into the distinctive paradigm of Human Cytomegalovirus associated intrahepatic and extrahepatic cholestasis in neonates.

Sci Rep 2020;10:15861. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73009-z>.

103. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Tuen Mun Hospital, Tuen Mun, Hong Kong, Siu SL, Chan LW, Kwong AN.

Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice.

Hong Kong Med J 2018. <https://doi.org/10.12809/hkmj176990>.

104. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB.

Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management.

NeoReviews 2021;22:e606-13. <https://doi.org/10.1542/neo.22-9-e606>.

105. Kenneson A, Cannon MJ.

Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection.

Rev Med Virol 2007;17:253-76. <https://doi.org/10.1002/rmv.535>.

106. Hu Y, Chen L, Shu J, Yao Y, Yan H.

Clinical study on treatment of infantile cytomegalovirus hepatitis with integrated Chinese and Western medicine.

Chin J Integr Med 2012;18:100-5. <https://doi.org/10.1007/s11655-012-0992-3>.

107. Tezer H, Seçmeer G, Kara A, Ceyhan M, Cengiz AB, Devrim I, et al.

Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children.

Turk J Pediatr 2008;50:228-34.

108. Liberek A, Rytlevska M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Bako W, Łuczak G, Sikorska-Wiśniewska G, et al.
Cytomegalovirus disease in neonates and infants--clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems--own experience.
Med Sci Monit 2002;8:CR815-820.
109. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al.
Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1.
Nat Genet 1997;16:243-51. <https://doi.org/10.1038/ng0797-243>.
110. Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al.
Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome.
Nat Genet 1997;16:235-42. <https://doi.org/10.1038/ng0797-235>.
111. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, et al.
NOTCH2 mutations in Alagille syndrome.
J Med Genet 2012;49:138-44. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100544>.
112. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al.
NOTCH2 Mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway.
The American Journal of Human Genetics 2006;79:169-73. <https://doi.org/10.1086/505332>.
113. Kamath BM.
Consequences of JAG1 mutations.
Journal of Medical Genetics 2003;40:891-5. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.12.891>.
114. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim G, et al.
Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome.
Pediatrics International 2015;57:552-7. <https://doi.org/10.1111/ped.12602>.

115. **Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi S, Aclimandos W, Karani J, et al.**
Diagnosis of Alagille Syndrome—25 Years of Experience at King's College Hospital.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2011;52:84–9.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f1572d>.
116. **Turnpenny PD, Ellard S.**
Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management.
Eur J Hum Genet 2012;20:251–7. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.181>.
117. **Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA.**
Features of alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis.
Hepatology 1999;29:822–9. <https://doi.org/10.1002/hep.510290331>.
118. **Lykavieris P.**
Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients.
Gut 2001;49:431–5. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.431>.
119. **Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, Chao G, Gerfen J, Loomes KM, et al.**
Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: Mutation analysis and assessment of facial features.
American J of Med Genetics Pt A 2012;158A:1005–13.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35255>.
120. **Kamath BM, Munoz PS, Bab N, Baker A, Chen Z, Spinner NB, et al.**
A Longitudinal Study to Identify Laboratory Predictors of Liver Disease Outcome in Alagille Syndrome.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2010;50:526–30.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181cea48d>.
121. **Chitayat D, Kamath B, Saleh M.**
Alagille syndrome: clinical perspectives.
TACG 2016;Volume 9:75–82. <https://doi.org/10.2147/TACG.S86420>.
122. **Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM.**
Alagille Syndrome.
Clinics in Liver Disease 2018;22:625–41. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.001>.

123. **Pichkur NO, Olkhovych NV, Doronina Yal.**
Galactozémie classique : diagnostics et diagnostics classiques
CH 2021;13:48-58. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.1.2018.127066>.
124. **Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, López-García M.**
Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review.
J of Inher Metab Disea 2016;39:633-49. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9936-y>.
125. **on behalf of the International Niemann–Pick Disease Registry (INPDR), Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, et al.**
Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C.
Orphanet J Rare Dis 2018;13:50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
126. **Bajwa H, Azhar W.**
Niemann–Pick Disease.
StatPearls [Internet], StatPearls Publishing; 2023.
127. **V.S.Berezenko .**
Niemann–Pick Disease
2014, the state intitution of medical sciences of Ukraine, Kyiv
128. **M. P. Wasserstein et E. H. Schuchman,**
« Acid Sphingomyelinase Deficiency »,
in GeneReviews®, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, et A. Amemiya, Éd., Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/>
129. **Ackermann MA, Patel PD, Valenti J, Takagi Y, Homsher E, Sellers JR, et al.**
Loss of actomyosin regulation in distal arthrogryposis myopathy due to mutant myosin binding protein–C slow.
FASEB J 2013;27:3217-28. <https://doi.org/10.1096/fj.13-228882>.

130. **Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Zaucker A, Wakabayashi Y, Bruce CK, Luo G, et al.**
Mutations in VIPAR cause an arthrogyrosis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization.
Nat Genet 2010;42:303-12. <https://doi.org/10.1038/ng.538>.
131. **Cutting GR, Kasch LM, Rosenstein BJ, Zielenski J, Tsui L-C, Antonarakis SE, et al.**
A cluster of cystic fibrosis mutations in the first nucleotide-binding fold of the cystic fibrosis conductance regulator protein.
Nature 1990;346:366-9. <https://doi.org/10.1038/346366a0>.
132. **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.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2017;64:154-68.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>.
133. **Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, Forshew T, Cooper WN, et al.**
Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE-dependent membrane fusion, cause arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome.
Nat Genet 2004;36:400-4. <https://doi.org/10.1038/ng1325>.
134. **Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA.**
Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies.
Nature 1988;331:717-9. <https://doi.org/10.1038/331717a0>.
135. **Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al.**
Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1.
Nat Genet 1997;16:243-51. <https://doi.org/10.1038/ng0797-243>.
136. **McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al.**
NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway.
Am J Hum Genet 2006;79:169-73. <https://doi.org/10.1086/505332>.

137. **Tan J, Dunn J, Jaeken J, Schachter H.**
Mutations in the MGAT2 gene controlling complex N-glycan synthesis cause carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II, an autosomal recessive disease with defective brain development.
Am J Hum Genet 1996;59:810-7.
138. **Bull LN, Van Eijk MJT, Pawlikowska L, DeYoung JA, Juijn JA, Liao M, et al.**
A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis.
Nat Genet 1998;18:219-24. <https://doi.org/10.1038/ng0398-219>.
139. **University of Washington Center for Mendelian Genomics, Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, et al.**
Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease.
Nat Genet 2014;46:326-8. <https://doi.org/10.1038/ng.2918>.



قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



الركود الصفراوي عند الرضع: ما هو الملف الوبائي؟

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/12/11
من طرف

السيد يحيى أيت الاعشير

المزداد في 05 أكتوبر 1998 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

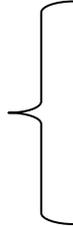
ركود صفراوي – عند الرضع – تليف الكبد – رتق القناة الصفراوية

اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام



السيدة إ. أيت الصاب

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ع. بوراوات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيد أ. ا. كالملي

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة ف. بناوي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال