



HAL
open science

Cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré de moins de 32 SA : revue systématisée de la littérature et enquête auprès des services de néonatalogie adossés aux maternités de type 3 françaises

Inès Coulougnon

► To cite this version:

Inès Coulougnon. Cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré de moins de 32 SA : revue systématisée de la littérature et enquête auprès des services de néonatalogie adossés aux maternités de type 3 françaises. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416638

HAL Id: dumas-01416638

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01416638>

Submitted on 14 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N° 3152

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 octobre 2016 à Bordeaux

Par Inès COULOUGNON, née le 17 juillet 1987 à Lyon

**Cholestase liée à la nutrition parentérale
du nouveau-né prématuré de moins de 32 SA :**

**Revue systématisée de la littérature et enquête auprès des services de
néonatalogie adossés aux maternités de type 3 françaises.**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Olivier TANDONNET

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU	Président du jury
Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Juge
Monsieur le Professeur François LABARTHE	Juge
Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE	Juge
Madame le Docteur Karine NORBERT	Juge
Monsieur le Docteur Olivier TANDONNET	Juge

Rapporteur :

Monsieur le Professeur François LABARTHE

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury, Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Gastroentérologie pédiatrique,

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Madame le Professeur Sylvie CRAUSTE-MANCIET,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Adjointe du Chef du Pôle des Produits de Santé - Chef de l'Unité de Pharmacotechnie hospitalière,

Pharmacie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au Rapporteur, Monsieur le Professeur François LABARTHE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service de pédiatrie,

CHRU de Tours,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de lire et de juger ce travail malgré les délais serrés. Veuillez recevoir ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE,

Praticien Hospitalier,

Chef de service de Néonatalogie,

Hôpital des enfants, CHU de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Votre présence me touche tout particulièrement puisque mon internat aura commencé et fini avec vous. Je garde un excellent souvenir de ce premier semestre au 4èmeB.

Madame le Docteur Karine NORBERT,

Praticien Hospitalier,

Service de pédiatrie et réanimation néonatale et pédiatrique,

CH de Pau,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury malgré la distance. Merci pour ton aide précieuse qui m'a permis de soutenir cette thèse aujourd'hui. J'ai hâte de rejoindre votre équipe.

Monsieur le Docteur Olivier TANDONNET,

Praticien Hospitalier,

Chef de service de Néonatalogie,

Maternité, CHU de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail, merci pour tes nombreuses relectures et tes conseils avisés.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
RESUME	7
1. INTRODUCTION	8
1.1. Population.....	8
1.2. Historique	8
1.3. Définitions.....	10
1.3.1. Définition de la cholestase	10
1.3.2. Définition de la cholestase liée à la nutrition parentérale.....	11
1.4. Diagnostics différentiels	13
1.5. Incidence.....	15
1.5.1. Incidence des cholestases néonatales	15
1.5.2. Incidence des cholestases néonatales liées à la nutrition parentérale	15
1.6. Clinique	16
1.7. Biologie	16
1.7.1. Perturbations biologiques	16
1.7.2. Particularité des PAL chez le nouveau-né prématuré.....	17
1.7.3. Particularité des γ GT chez le nouveau-né prématuré.....	19
1.8. Physiopathologie	19
1.8.1. Physiopathologie de la cholestase liée à la nutrition parentérale	19
1.8.2. Particularités de physiopathologie chez le nouveau-né prématuré.....	25
1.9. Facteurs de risque	29
1.10. Devenir	29
1.11. Traitement.....	30
1.11.1. Traitement des conséquences de la cholestase.....	31
1.11.2. Traitement spécifique	31
1.12. Justification du travail.	33
2. MATERIELS ET METHODES.....	34

2.1.	Revue systématisée de la littérature	34
2.1.1.	Méthode	34
2.1.2.	Critères de sélection des articles	34
2.1.3.	Recherche des articles.....	35
2.2.	Enquête.....	36
2.2.1.	Objectif de l'enquête.....	36
2.2.2.	Type d'enquête	36
2.2.3.	Sélection des services interrogés	36
2.2.4.	Description de l'enquête	37
2.2.5.	Outils de l'enquête	37
2.2.6.	Durée de l'enquête et relances.....	38
2.2.7.	Recueil des données.....	38
3.	RESULTATS	39
3.1.	Résultats de la revue systématisée de la littérature.....	39
3.1.1.	Généralités.....	39
3.1.2.	Facteurs de risque	42
3.1.3.	Prévention.....	47
3.1.4.	Traitement	53
3.2.	Résultats de l'enquête	57
4.	DISCUSSION.....	65
	CONCLUSION.....	82
	BIBLIOGRAPHIE.....	83
	ANNEXES	92

LISTE DES ABREVIATIONS

γ GT :	Gamma-glutamyl-transpeptidases
AG :	Âge gestationnel
AUDC :	Acide ursodésoxycholique
BC / BD / BT :	Bilirubine conjuguée / directe / totale
CAP :	Canal artériel persistant
DBP :	Dysplasie broncho-pulmonaire
ECUN :	Entérocolite ulcéro-nécrosante
FR :	Facteur de risque
IV :	Intraveineux
NN :	Nouveau-né
NP :	Nutrition parentérale
PAL :	Phosphatases alcalines
PN :	Poids de naissance
PNAC :	Cholestase associée à la nutrition parentérale
RCIU :	Retard de croissance intra-utérin
SA / SG :	Semaines d'aménorrhée / de gestation

RESUME

INTRODUCTION. La cholestase est fréquente chez le nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale mais sa prise en charge est peu protocolisée. Son étiologie est plurifactorielle : jeûne, rôle direct des composants de la nutrition parentérale ou de ses contaminants, rôle des infections, de l'inflammation, immaturité du métabolisme biliaire. Notre objectif était de proposer une prise en charge optimale aux nouveau-nés prématurés présentant une cholestase sous nutrition parentérale.

MATERIELS ET METHODES. Nous avons réalisé une revue systématisée de la littérature puis une enquête de pratique auprès des médecins des unités de néonatalogie de niveau 3 françaises.

RESULTATS. 40 articles ont été sélectionnés et 82 médecins travaillant dans 55 centres sur les 67 services de néonatalogie contactés ont répondu à notre enquête (taux de réponse : 82% des centres). Les pratiques de prise en charge en France montraient une préoccupation de l'ensemble des équipes pour cette problématique même si elles apparaissaient hétérogènes. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient une restriction de croissance intra-utérine, une nutrition parentérale de longue durée, la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante ou d'une chirurgie digestive. Les stratégies de prévention reposaient essentiellement sur la nutrition entérale précoce, sur une prévention des sepsis et un usage raisonnable de l'antibiothérapie ; le traitement préventif par Erythromycine à partir du 14^{ème} jour de vie a un intérêt potentiel. Une bilirubine conjuguée élevée au-dessus de 34 $\mu\text{mol/L}$ (ou de 2 mg/dL) ainsi qu'une association de Phosphatases alcalines élevées et de Gamma-glutamyl-transpeptidases élevées (au moins de 150 UI/L chez le nouveau-né prématuré) semblent être spécifique de cholestase. Le traitement de cette pathologie repose essentiellement sur l'utilisation des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson. L'acide ursodésoxycholique reste un traitement bien toléré mais avec un niveau de preuve insuffisant dans cette indication.

CONCLUSION. Notre travail a permis de proposer une prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de la cholestase du nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale.

1. INTRODUCTION

1.1. Population

On considère comme prématuré un nouveau-né né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée.

Il existe trois niveaux de prématurité : la prématurité moyenne (32 SA à 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (28 SA à 31 SA + 6 jours) et la très grande prématurité (< 28 SA).

La prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés prématurés est un challenge majeur en néonatalogie. Sa qualité influe sur la croissance, le développement pulmonaire, la tolérance digestive, le devenir métabolique et cardiovasculaire et, surtout, sur le développement cérébral et neurosensoriel (1–5).

Chez les prématurés de moins de 32 semaines ou de moins de 1 500 grammes, qui ont une immaturité du système digestif et un risque majoré d'entérocolite ulcéro-nécrosante, le recours à une nutrition parentérale est quasiment systématique.

1.2. Historique

Les nouveau-nés prématurés sont les patients qui ont le plus bénéficié du développement de la nutrition parentérale.

Plusieurs siècles ont été néanmoins nécessaires au développement de cette technologie, qui demande aussi bien des connaissances médicales et nutritionnelles que des dispositifs médicaux adaptés et un savoir-faire pharmaceutique.

Le premiers recours à une perfusion intraveineuse d'eau salée remonte aux années 1830 (Dr Latta, lors de l'épidémie de choléra qui sévit en Europe (6)); la première injection de glucose a eu lieu en 1896 (A. Beidl et R. Kraust) ; ajout des acides aminés en 1937 (Pr Rose) ; et enfin, en 1961, le Dr Wretlind marqua le début de la nutrition parentérale totale en introduisant la première émulsion lipidique à base d'huile de soja et de phospholipides d'œufs.

En 1967, à l'hôpital des enfants de Philadelphie, Douglas Wilmore et Stanley Dudrick ont administré pour la première fois une nutrition parentérale sur une voie veineuse centrale, à un nouveau-né de 2300 g atteint d'une atrésie intestinale. L'enfant a eu une croissance staturo-pondérale correcte et toléra sa nutrition parentérale pendant 22 mois (7).

Depuis les années 1960, l'évolution des nutritons parentérales ne s'est plus arrêtée. On trouve aujourd'hui des nutritons parentérales standardisées pour les nouveau-nés. Dans de nombreux hôpitaux, les médecins ont aussi la possibilité de commander quotidiennement à leur pharmacie des préparations magistrales nominatives à la carte.

Le lien entre nutrition parentérale et cholestase fut rapidement suspecté. Trois ans après le succès des Dr Wilmore et Dudrick, Peden rapportait dans *The Journal of Pediatrics*, le cas d'un nouveau-né avec un poids de naissance de 1000 g qui a présenté, après 71 jours de nutrition parentérale, un tableau de cholestase d'évolution fatale (8).

En 1975, Rager et Finegold publiaient à nouveau dans *The Journal of Pediatrics*, un article suggérant le lien entre nutrition parentérale et cholestase et entre jeûne et cholestase. Dans cette étude, neuf des quinze nouveau-nés prématurés, présentaient une cholestase intra-hépatique lors de l'autopsie. Les nouveau-nés sains étaient ceux qui avaient pu recevoir une nutrition entérale durant leurs 7 premiers jours de vie (9).

1.3. Définitions

1.3.1. Définition de la cholestase

La bile est formée d'acides (ou sels) biliaires, principaux composés organiques, produits finaux de dégradation du cholestérol et force osmotique, de lipides (cholestérol et phospholipides) micellisés par les acides biliaires, d'eau, d'électrolytes et de composés solubles (bilirubine, produits finaux du métabolisme, xénobiotiques...). Elle est sécrétée au pôle biliaire de l'hépatocyte, circule dans les canalicules, puis les canaux bordés de cellules épithéliales biliaires, où elle est alcalinisée. Elle descend ensuite dans l'arbre biliaire, est stockée dans la vésicule biliaire entre les repas, d'où elle est expulsée au moment de l'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum, et coule par la papille duodénale avec les enzymes pancréatiques.

Les sels biliaires solubilisent les lipides alimentaires (triglycérides à chaîne longue) en les micellisant, de même que les vitamines liposolubles (A, D, E, K), permettant ainsi leur absorption par l'entérocyte (10).

La cholestase est définie par une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire, donc un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin, ou par une formation anormale de la bile.

Les conséquences de la cholestase sont en rapport d'une part avec l'accumulation dans l'hépatocyte puis dans le sang périphérique, des substances normalement excrétées par voie biliaire et d'autre part, avec la diminution de ces substances dans la lumière digestive (11).

1.3.2. Définition de la cholestase liée à la nutrition parentérale

La cholestase liée à la nutrition parentérale est définie comme une cholestase qui survient lors d'une administration prolongée de nutrition parentérale (habituellement au moins 2 semaines) (12).

C'est un diagnostic d'élimination après avoir exploré les autres causes de cholestase.

Lors d'une nutrition parentérale de longue durée, on observe des modifications hépatocellulaires progressives.

Cohen et Olsen, dans leur travail sur 31 nouveau-nés en 1981, suggéraient l'apparition d'une stéatose durant les 5 premiers jours de nutrition parentérale, puis d'une cholestase et d'une prolifération des canaux biliaires dans les 3 semaines, et enfin d'une fibrose dans les 3 mois. Un nouveau-né avait développé une cirrhose, il avait reçu 5 mois de nutrition parentérale. Leurs résultats suggéraient qu'avant 3 mois de nutrition parentérale, les lésions étaient réversibles et n'entraînaient pas d'insuffisance hépatique (13).

On retrouve cette notion de sévérité histologique croissante avec la durée de la nutrition parentérale et des délais similaires dans l'étude plus récente de Zambrano et al., sur les autopsies de 24 nouveau-nés décédés. Les nouveau-nés qui avaient reçu une nutrition parentérale durant moins de 2 semaines ne présentaient pas de cholestase (ou une cholestase bénigne). Après 2 à 6 semaines de nutrition parentérale, on observait

systematiquement une cholestase bénigne à sévère et une prolifération de canaux biliaires. Les patients dont la nutrition parentérale a duré plus de 6 semaines ont développé une fibrose modérée à sévère. Trois cas de cirrhose ont été identifiés dont 2 chez des nouveau-nés qui avaient reçu une nutrition parentérale pendant plus de 12 semaines (14).

Ces lésions sont différentes dans leur nature et leur sévérité selon l'âge du patient sous nutrition parentérale. Les nouveau-nés et les prématurés sont les plus vulnérables et les lésions progressent plus rapidement vers la fibrose. La cholestase, bien que plus fréquente chez les nouveau-nés et les prématurés, est la lésion la plus fréquemment rencontrée à tout âge. La stéatose s'observe essentiellement chez les adultes (15).

Dans la littérature, on retrouve cette pathologie avec les mots clés PNALD/PNAC/PNALI (Parenteral Nutrition Associated Liver Disease/Cholestasis/Injury).

On parle d'IFALD (Intestinal Failure Associated Liver Disease) quand la cholestase est associée à une atteinte intestinale sévère dépendante d'une nutrition parentérale (12).

Dans la littérature également, la définition la plus souvent retrouvée est l'élévation de la bilirubine conjuguée au-dessus de 34 $\mu\text{mol/L}$ (ou de 2 mg/dL), lorsqu'un nouveau-né est sous nutrition parentérale depuis au moins 2 semaines, après exclusion des autres causes de cholestase, notamment infectieuses et obstructives extra-hépatiques.

1.4. Diagnostics différentiels

Les étiologies des cholestases néonatales comprennent (10,16,17) :

Les affections intra et extra-hépatiques :

- L'atrésie des voies biliaires, congénitale, représentant environ la moitié des cholestases néonatales ;
- La cholangite sclérosante néonatale.

Les affections intra-hépatiques :

- Les infections :
 - virales : Cytomégalovirus, Virus de la rubéole, Adénovirus, Coxsackie virus, Herpès virus humain de type 6, Varicelle virus, Herpès simplex virus, Parvovirus, Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, VIH,
 - bactériennes : Sepsis, Infection de l'appareil urinaire à E. Coli, Syphilis, Listériose, Tuberculose,
 - parasitaires : Toxoplasmose, Paludisme ;
- Les causes iatrogènes et toxiques :
 - La nutrition parentérale,
 - Certains médicaments antibiotiques,
 - Le syndrome d'alcoolisme fœtal ;
- L'asphyxie périnatale ;
- Les maladies génétiques et métaboliques :
 - Le syndrome d'Alagille,

- Le déficit en alpha1 antitrypsine,
- La mucoviscidose,
- La cholestase intra hépatique familiale progressive,
- La maladie d'anomalie de synthèse des acides biliaires,
- La maladie de Niemann-Pick de type C (et exceptionnellement, autres maladies lysosomiales comme la maladie de Gaucher),
- La tyrosinémie,
- La galactosémie,
- D'autres maladies métaboliques (déficits de β -oxydation des acides gras comme le LCHAD, affections péroxysomales, cytopathies mitochondriales, anomalies de glycosylation des protéines comme le CDG syndrome),
- Les maladies chromosomiques (Trisomie 21, 13, 18, syndrome de Turner, maladie du cri du chat),
- Hémochromatose ;
- Les déficits hormonaux (déficit en cortisol par insuffisance surrénalienne ou antéhypophysaire) ;
- Les pathologies tumorales (hémangiome hépatique multi nodulaire) ;
- La cholestase néonatale transitoire.

Les affections extra-hépatiques, environ 5 % des cholestases néonatales :

- Les lithiases du cholédoque ;
- Les kystes du cholédoque ;
- Les perforations spontanées du canal biliaire.

1.5. Incidence

1.5.1. Incidence des cholestases néonatales

L'incidence de la cholestase néonatale, toutes étiologies confondues, est de 1 sur 2500 à 5000 nourrissons nés à terme.

Pour les bébés grands prématurés, ce chiffre est beaucoup plus élevé, en raison de la présence de nombreux facteurs de risque. Pour les nouveau-nés nés avant 28 semaines de gestation l'incidence de la cholestase est 100 à 200 fois plus importante (16).

1.5.2. Incidence des cholestases néonatales liées à la nutrition parentérale

Une revue de la littérature récente (2014), réalisée par G. Lauriti, a étudié l'incidence de la cholestase liée à la nutrition parentérale (définie par une bilirubine conjuguée ≥ 2 mg/dL ou $34 \mu\text{mol/L}$ en association avec une nutrition parentérale ≥ 14 jours) chez les enfants et les nourrissons. 23 articles (3280 patients) relatifs à l'incidence ont été analysés. L'incidence globale des PNAC était de 28,2%. Elle était de 25,5% chez les nouveau-nés prématurés et de 30,6 % chez les nouveau-nés à terme (ou sans terme spécifié) et les enfants (18). L'incidence plus importante dans le second groupe pourrait s'expliquer d'une part par le fait que les nouveau-nés sans terme spécifié ont été inclus dans ce groupe (dont, par exemple, une étude sur des nouveau-nés sans terme spécifié avec un poids de naissance moyen de 1347 g), et d'autre part parce que les nouveau-nés à terme qui nécessitaient une nutrition parentérale avaient probablement une pathologie plus grave, nécessitant potentiellement une nutrition parentérale plus prolongée.

L'incidence des cholestases liées à la nutrition parentérale était directement proportionnelle à la durée de la nutrition parentérale. Dans cette même revue, chez les nouveau-nés à terme ou sans terme spécifié et les enfants, l'incidence variait de 15,7 % si la nutrition parentérale était comprise entre 14 et 30 jours et jusqu'à 60,8 % si elle était de 2 mois ou plus (18).

Dans les différents articles que nous avons étudiés, l'incidence de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés peut aller jusqu'à 54% en cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante, 58% en cas de RCIU ou même 60% en cas de chirurgie intestinale (19–21).

1.6. Clinique

Cliniquement, on peut retrouver un ictère et des selles décolorées, mais aussi des urines foncées, un prurit et des signes secondaires : saignements inexplicables et stéatorrhée (16).

1.7. Biologie

1.7.1. Perturbations biologiques

Biologiquement, on observe :

- une augmentation des transaminases asymptomatique qui survient fréquemment dans les 2 à 3 semaines suivant l'introduction de la nutrition parentérale (12) ;

- suivie d'une augmentation de la bilirubine conjuguée : les mécanismes qui sont atteints sont ceux de l'excrétion biliaire. Les étapes de captation et de conjugaison ne sont pas touchées. L'hyperbilirubinémie porte donc sur la bilirubine conjuguée. (Le taux normal de bilirubine totale dans le sang est inférieur à 17 $\mu\text{mol/L}$, la bilirubine conjuguée est normalement inférieure à 5 $\mu\text{mol/L}$) ;
- et d'une augmentation des enzymes de cholestase (Les causes de l'élévation sérique de leurs activités en cas de cholestase sont mal connues. Il ne s'agit pas d'un défaut d'excrétion biliaire mais surtout d'une augmentation de leur synthèse) :
 - phosphatases alcalines (PAL) : enzymes que l'on retrouve également dans le placenta, et dans l'os où elles jouent un rôle important dans le métabolisme (22),
 - 5' nucléotidases : une PAL plus spécifique du foie mais non dosée en pratique car onéreuse,
 - gamma-glutamyl-transpeptidases (γGT) : l'élévation des γGT est le test le plus sensible de cholestase. Son augmentation se produit plus tôt que celle des PAL et des 5' nucléotidases) et persiste plus longtemps (23) ;
- une élévation des acides biliaires sériques : qui semble être un marqueur précoce de cholestase (24) ;
- des signes secondaires : une carence en vitamine K et donc une diminution du TP avec facteur V normal ; une hypercholestérolémie peu spécifique.

1.7.2. Particularité des PAL chez le nouveau-né prématuré

Il existe 4 types de phosphatases alcalines. Trois sont spécifiques de tissus : la phosphatase alcaline intestinale, la phosphatase alcaline placentaire et la phosphatase alcaline des cellules germinales. La quatrième PAL est à la fois d'origine hépatique, osseuse et rénale (25).

In utero, le fœtus reçoit des apports importants en calcium et phosphore, difficilement égalés après la naissance par le lait ou la nutrition parentérale. L'ostéopénie est donc quasi systématique chez le nouveau-né prématuré, en particulier chez les nourrissons de très faible poids de naissance. Il y a une activité accrue des PAL pour promouvoir la minéralisation osseuse dans le squelette du nouveau-né prématuré. Une élévation des PAL se voit donc au cours des 3 premières semaines de vie, puis on observe un plateau vers 5-6 semaines de vie. Certains nourrissons atteignent des niveaux de PAL 5 à 10 fois supérieurs aux normes supérieures des adultes (26).

Une élévation isolée des phosphatases alcalines est habituellement en rapport avec une maladie osseuse car l'élévation des γ GT est plus sensible dans la cholestase que celle des phosphatases alcalines. Le dosage conjoint des phosphatases alcalines et des γ GT est utilisé pour rechercher une cholestase. L'élévation conjointe de ces 2 enzymes est spécifique de la cholestase.

Si l'élévation des PAL n'est pas liée à une origine osseuse ou hépatique, il faut penser à une hyperphosphatémie (transitoire ou familiale bénigne), à une perforation intestinale ou une nécrose intestinale, une perturbation endocrine comme une acromégalie ou une hyperthyroïdie, une infection bactérienne ou une origine maligne (26).

1.7.3. Particularité des γ GT chez le nouveau-né prématuré

Les gamma-glutamyl-transférases sont des enzymes de localisation ubiquitaire. Elles sont présentes dans les hépatocytes mais aussi au niveau du cœur, des reins, du pancréas, de l'intestin grêle et de la glande mammaire. Une augmentation du taux de γ GT est donc d'une faible spécificité (11).

Les nouveau-nés peuvent avoir des taux de γ GT élevés, jusqu'à six à sept fois la normale adulte (avec, par exemple, de la naissance à l'âge d'un mois, des normes comprises entre 0 et 151 UI/L). Ce taux décline vers l'âge de 6 mois. Les études sur l'activité des γ GT chez les nouveau-nés prématurés ont montré qu'elle était une fois et demi plus importante que chez les nouveau-nés à terme au premier jour de vie, puis identique (23).

En 2014, Hirfanoglu et al. ont étudié les γ GT de 200 nouveau-nés prématurés et de 383 nouveau-nés à terme. Ils retrouvaient chez les nouveau-nés prématurés une valeur moyenne de 141,81 +/- 88,56 U/L pendant les 7 premiers jours puis de 131,17 +/- 85,53 du 8^{ème} au 28^{ème} jour de vie. Ils retrouvaient des valeurs semblables chez les nouveau-nés à terme. Les γ GT semblaient être plus élevées chez les garçons et chez les enfants nés par voie basse (27).

L'intérêt du dosage sérique des γ GT en néonatalogie est lié au fait qu'il n'est pas, contrairement au dosage des PAL, perturbé par le métabolisme osseux (23).

1.8. Physiopathologie

1.8.1. Physiopathologie de la cholestase liée à la nutrition parentérale

L'étiologie précise de la cholestase liée à la nutrition parentérale n'est pas totalement élucidée. Les auteurs s'accordent à dire que son origine est multifactorielle.

Le jeûne. L'absence de nutrition entérale a un rôle à plusieurs niveaux du développement de la cholestase.

Premièrement, le manque de nutrition entérale réduit la sécrétion de facteurs de croissance qui entraînent habituellement la maturation des entérocytes. La paroi intestinale est donc plus fragile.

Ensuite, l'alimentation entérale stimule la sécrétion de cholécystokinine par la muqueuse du duodénum. Celle-ci va entraîner la libération d'enzymes digestives par le pancréas qui catalysent la digestion des lipides des protéines et des glucides, une augmentation de la production de bile, une contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi. Une moindre sécrétion de cholécystokinine va entraîner une baisse de la contractilité de la vésicule biliaire et une production de sludge (28).

De plus, de nombreuses études ont montré que l'absence de nutrition entérale avait des conséquences sur d'autres fonctions endocrines et métaboliques hépatiques et intestinales (29). Chez les patients à jeun, les niveaux d'hormones gastro-intestinales (gastrine, incrétines, peptide vasoactif intestinal...) sont plus bas, entraînant également une moindre contractilité de la vésicule biliaire, mais aussi, une stase intestinale, une pullulation microbienne, des translocations bactériennes à travers une paroi intestinale plus fragile et parfois des sepsis (30,31).

Infections et Inflammation. Une nutrition parentérale nécessite le plus souvent une voie veineuse centrale, et les infections sur cathéters centraux sont une cause importante de sepsis.

De plus comme nous l'avons vu plus haut, le jeune entraine des sepsis par translocation bactérienne à travers une paroi intestinale fragilisée.

Un syndrome de cholestase clinique ou biologique par diminution de la sécrétion biliaire est fréquent au cours des infections sévères et de la réaction inflammatoire (32). Sur des hépatocytes de rat isolés, l'IL-6 inhibe la captation de taurocholate (acide biliaire primaire) et l'activité de la Na⁺-K⁺-ATPase (33).

En cas de sepsis à bacilles gram négatif, on assiste à une libération d'endotoxines (lipopolysaccharides) qui entraine l'activation du TLR-4 et la synthèse de cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) par les cellules de Kupffer (macrophages intra-hépatiques). Ces cytokines pro-inflammatoires modulent l'activité des transporteurs hépatocytaires des acides biliaires (en modifiant certains signaux de transduction et en altérant la transcription de certains gènes notamment ceux de leurs transporteurs). Il s'en suit un rétrocontrôle négatif sur le flux biliaire et un syndrome de cholestase. Les infections à bactéries à Gram positif peuvent aussi causer une cholestase via la cascade cytokinique pro-inflammatoire (34).

Plusieurs études ont montré une baisse de l'inflammation et de l'accumulation de lipides dans le foie de rats après prophylaxie par antibiotiques (métronidazole, tétracyclines) per os, suggérant encore le rôle des bactéries dans le développement des PNAC (35,36).

Une autre hypothèse est que la nutrition parentérale elle-même ou ses composants sont directement toxiques pour le foie, notamment quand la nutrition parentérale est continue, sans période de jeûne calorique durant laquelle le foie vide ses réserves faites à l'état nourri.

Calories. Les apports caloriques, sous la forme de lipides, de glucose ou d'acides aminés ont été associés avec une atteinte hépatique. L'excès d'apport entraîne une augmentation des transaminases et une stéatose (37).

Acides aminés. Les acides aminés perfusés affectent directement la membrane canaliculaire de l'hépatocyte. Ils entrent en compétition avec les acides biliaires au niveau de leurs transporteurs mettant en jeu la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ et réduisent la sécrétion biliaire (38).

Certaines études ont montré que l'incidence de la cholestase était reliée à la dose d'acides aminés perfusés. Vileisis rapportait, en 1980, dans une étude prospective contrôlée sur 82 nouveau-nés, que les patients recevant une nutrition parentérale plus riche en protéines (3,6 g/kg/jour) développaient une cholestase plus précocement et avaient des taux de Bilirubine plus hauts que les patients recevant une nutrition parentérale moins riche (2,3 g/kg/jour) (39).

Il faut noter cependant que certains acides-aminés sont hépatotoxiques (méthionine, tyrosine, phénylalanine, tryptophane) alors que d'autres sont hépato-protecteurs (la taurine notamment) (17). En 2007, Blau J montrait au contraire, dans une étude rétrospective sur 50 nouveau-nés prématurés, que depuis le passage à la TrophAmine (solution d'acides aminés utilisés aux Etats-Unis supplémentée en Taurine), la quantité de protéines IV n'influe plus sur le développement de la cholestase (40).

Glucides. L'excès de glucose intra-veineux serait capté par les hépatocytes et métabolisé en Acétyl-Co A ou stocké sous forme de glycogène. L'excès d'Acétyl-Co A pourrait entraîner une lipogénèse, augmenter les concentrations de triglycérides dans le foie et contribuer à la cholestase (41).

Lipides. Les effets délétères des lipides sur le système hépatobiliaire ont été suggérés initialement chez l'animal (42).

Les lipides sont associés à la fois à la stéatose et à la cholestase, à plusieurs niveaux.

Les phytostérols notamment, contenus dans les émulsions lipidiques à base de soja ont un effet délétère sur la sécrétion biliaire (43). Les phytostérols ne peuvent pas être métabolisés en acides biliaires et sont moins solubles que le cholestérol dans la bile. Ils entraînent des modifications de la fluidité membranaire et ainsi altèrent la fonction des transporteurs membranaires hépatiques. Il en résulte une baisse de la synthèse des acides biliaires, une baisse du pool des acides biliaires et une baisse du flux biliaire (44).

Il faut noter également que la clairance des endotoxines peut être réduite par l'accumulation de lipides dans les cellules de Kupffer (45).

Une fraction des lipides intra-veineux est captée par le système réticulo-endothélial et une administration de lipides intra-veineux sur le long terme pourrait le surcharger. Cette surcharge du système réticulo-endothélial est possiblement responsable du phénomène d'activation macrophagique induisant des troubles hématologiques, en particulier une thrombopénie, associés à des manifestations cliniques parfois menaçantes, décrites chez l'enfant et chez l'adulte (43).

L'aluminium. L'aluminium est un contaminant environnemental ubiquitaire, le troisième élément le plus abondant de la croûte terrestre. De ce fait, de nombreux aliments et médicaments sont fréquemment contaminés. Après une exposition entérale, la barrière gastro-intestinale limite son absorption à moins de 1%. Les solutions injectables pour nutrition parentérale sont ainsi également contaminées (46). Une fois dans le sang, l'aluminium peut circuler librement ou se lier à la transferrine, et c'est par la transferrine qu'il est délivré au foie.

Sa toxicité hépatique et son rôle dans la cholestase chez les enfants sous nutrition parentérale ont été suggérés en 1984 par Klein et al. Chez 5 enfants de 18 à 24 mois sous nutrition parentérale, les concentrations hépatiques en aluminium étaient de 5 à 27 fois la normale (47).

Klein confirma son hypothèse chez des porcelets (48) puis chez des rats (49). Les concentrations sériques d'acides biliaires sériques étaient significativement plus élevées chez les rats qui recevaient de l'aluminium intra-veineux (à une dose de 5mg/kg) et leur flux de bile était réduit de 33 %.

Moreno en 1994 réalisa une étude prospective sur 35 nouveau-nés recevant une nutrition parentérale. Les niveaux sériques et les concentrations hépatiques en aluminium étaient plus élevés chez les enfants sous nutrition parentérale (50).

L'élimination de l'aluminium est essentiellement rénale et un peu biliaire. En cas de moindre filtration glomérulaire, comme chez les nouveau-nés prématurés, l'aluminium libre est moins bien éliminé. L'accumulation hépatique d'aluminium est donc particulièrement importante chez le nouveau-né prématuré (44). Moreno et al. ont démontré que les nouveau-nés sous nutrition parentérale recevaient plus de 2 µg/kg/j d'aluminium, soit le

maximum recommandé par l'American Society of Clinical Nutrition/American Society of Enteral and Parenteral Nutrition Joint Commission (ASCN/ASPEN).

Autres contaminants. Le manganèse et le cuivre ont également été incriminés dans le développement de la cholestase (51).

Chirurgies de résection intestinales (IFALD). En cas de résection intestinale massive, on assiste à une altération de la circulation entéro-hépatique associée à une pullulation bactérienne et à une inflammation locale. Les entérobactéries du tube intestinal produisent un lipopolysaccharide qui, passant dans la circulation sanguine, au bénéfice d'une translocation à travers la muqueuse intestinale lésée, pourrait activer le TLR-4 et la cascade pro-inflammatoire responsable de la cholestase.

1.8.2. Particularités de physiopathologie chez le nouveau-né prématuré

La prématurité est elle-même un facteur de risque de cholestase sous nutrition parentérale. Aux mécanismes complexes cités plus haut, se rajoutent des facteurs inhérents aux nouveau-nés prématurés :

Intolérance alimentaire. L'intolérance alimentaire est fréquente chez les nouveau-nés prématurés qui ont une immaturité du système digestif.

L'intérêt d'une nutrition entérale minimale est majeur puisqu'elle permet la maturation des entérocytes et une sécrétion de cholécystokinine (30).

Population susceptible aux infections. Les nouveau-nés prématurés sont sujets aux infections, par leur long séjour en soins-intensifs, l'immaturation de leur système immunitaire et les dispositifs médicaux internes (cathéter centraux, sonde d'intubation, sonde urinaire).

L'étude de DeMAuro chez des nouveau-nés de très petit poids de naissance sous nutrition parentérale, a montré que l'élévation de certaines cytokines et de la CRP sont des marqueurs prédictifs possibles de cholestase. Dans son modèle logistique, le risque de cholestase est cinq fois plus élevé pour chaque augmentation de 1 mg/dL de CRP à 2 semaines de vie (52).

L'immaturation du foie. Pendant la grossesse, le fœtus compte en partie sur l'activité métabolique du foie maternel tandis que le foie fœtal développe progressivement ses capacités. Chez le nouveau-né, le foie est relativement immature. Chez le nouveau-né à terme les conséquences de cette immaturité sont limitées. Au contraire, le nouveau-né prématuré est à risque d'hyper bilirubinémie, de cholestase, mais aussi d'hypoglycémie et de saignements (53).

Chez le nouveau-né prématuré, il existe une immaturité de toutes les étapes du métabolisme des acides biliaires (réduction du pool des acides biliaires, immaturité de la synthèse, de la conjugaison, du transport, du cycle entéro-hépatique, de la contraction de la vésicule biliaire) entraînant une stase biliaire (29).

Toxicité médicamenteuse. De nombreux médicaments utilisés en néonatalogie ont été associés à la cholestase. Le Fluconazole et les Céphalosporines comme la Ceftriaxone sont connus pour entraîner un sludge biliaire (17,54).

Déficit en Taurine. Les nouveau-nés prématurés ont une moindre capacité que les enfants à terme à synthétiser la taurine à partir de la méthionine par manque de cystathionase. Comme la taurine est un des acides aminés essentiels pour la conjugaison des sels biliaires, son déficit peut entraîner une cholestase (55) (56).

Déficit en Carnitine. Le déficit en carnitine, qui est impliquée dans le transport des triglycérides à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale pour l'oxydation, a été décrit chez le prématuré (par baisse de la synthèse et baisse des stocks).

Stress oxydatif. Les mécanismes moléculaires de la sécrétion biliaire font appel à différents transporteurs, qui peuvent être inhibés par des médiateurs du stress oxydatif. Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement exposés au stress oxydatif. Ils ont des défenses anti oxydantes réduites et sont souvent exposés à des situations qui majorent le stress oxydatif : inflammation, infections, oxygénothérapie (45,57).

La figure n°1 résume les différents facteurs qui interviennent dans la genèse de la cholestase chez le nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale.

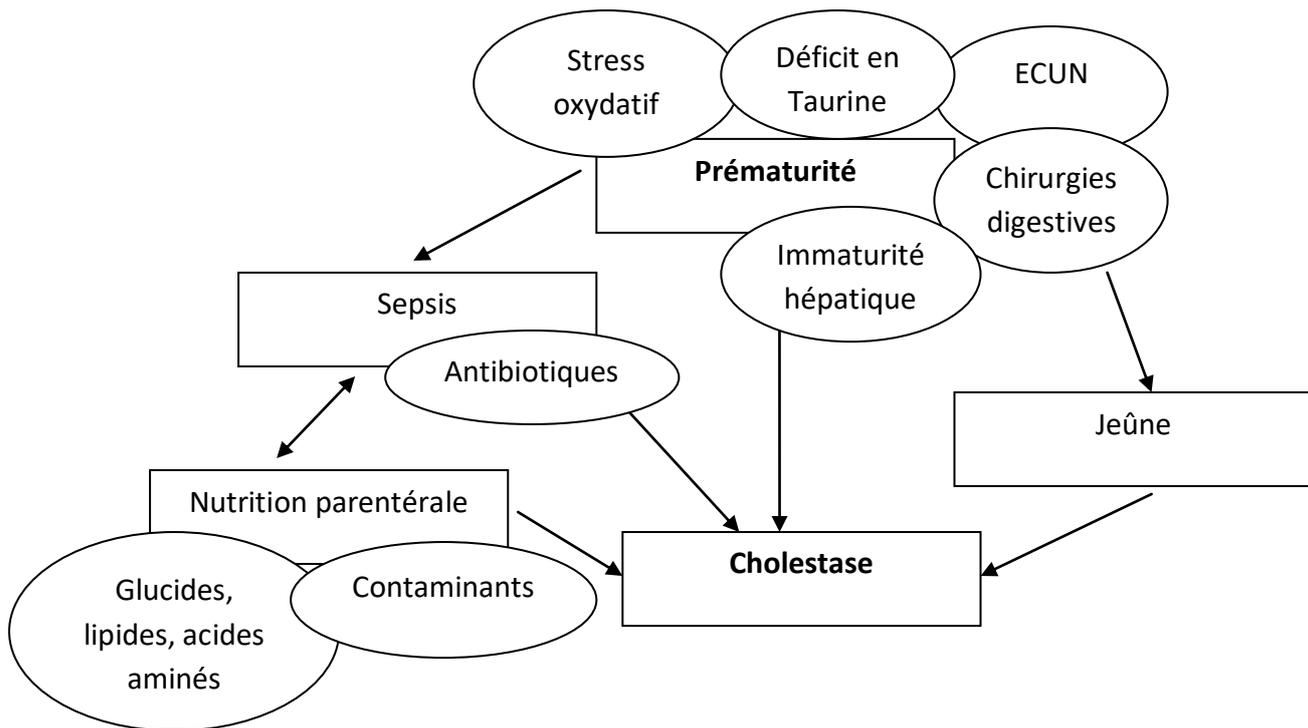


Figure 1. Facteurs intervenants dans la genèse de la cholestase chez le nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale.

1.9. Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour un nouveau-né prématuré d'avoir une cholestase sous nutrition parentérale ont été étudiés dans de nombreuses études.

Ils sont :

- Le petit âge gestationnel et le petit poids de naissance ;
- Le retard de croissance intra-utérin ;
- La durée prolongée sans nutrition entérale ;
- La durée prolongée de nutrition parentérale ;
- Les pathologies gastro-intestinales et chirurgies digestives (IFALD) : entérocolite ulcéro-nécrosante, laparochisis ;
- Les sepsis ;
- L'hypoxie ;
- Les médicaments hépatotoxiques dont les antibiotiques.

1.10. Devenir

Le plus souvent, l'atteinte hépatique est modérée et réversible lors du sevrage de la nutrition parentérale et de la réintroduction d'une nutrition entérale (12,58).

Sans être une cause directe de décès, elle reste néanmoins associée à une augmentation du risque de mortalité (59).

Et enfin, parfois, la cholestase liée à la nutrition parentérale peut évoluer vers l'insuffisance hépatique et le décès.

Willis, en 2009, a étudié de façon rétrospective le devenir de nouveau-nés avec une PNAC. 66 nouveau-nés, avec un diagnostic de cholestase (bilirubine conjuguée ≥ 2 mg/dL) liée à la nutrition parentérale et qui ont reçu de l'acide ursodésoxycholique entre janvier 2006 et avril 2007 ont été inclus. On retrouvait un important taux de morbidité et de mortalité associé à la PNAC, notamment quand la bilirubine conjuguée était supérieure à 10 mg/dL. Parmi les 66 patients, 10 sont décédés et un a été éligible à une transplantation hépatique. Le médecin référent a estimé l'atteinte hépatique comme la cause directe de décès dans 5 cas (45%). La sévérité de la cholestase était associée au devenir de l'enfant : une bilirubine conjuguée > 10 mg/dL était associée à une mortalité de 38% (8/21) (contre 7% (3/45) si la bilirubine conjuguée était < 10 mg/dL). Tous les enfants décédés avaient eu au moins un épisode de sepsis. La cholestase était résolue avant la sortie de l'hôpital pour 49 enfants sur 55, et pour les 6 autres, dans les 4 à 6 mois après la sortie. Le temps moyen de guérison était de 66 +/- 7 jours (60).

De même, Christensen dans son étude de cohorte rétrospective parue en 2007, rapportait un taux de mortalité corrélé au taux de bilirubine conjuguée. Les nouveau-nés qui recevaient une nutrition parentérale pendant au moins 14 jours et qui avaient une bilirubine conjuguée > 10 mg/dL avaient un taux de mortalité de 25% (21).

1.11. Traitement

Le traitement de la cholestase, toutes étiologies confondues, comprend le traitement étiologique et le traitement des conséquences de la cholestase.

1.11.1. Traitement des conséquences de la cholestase

Les lipides digestifs et les vitamines liposolubles non micellisés par la bile sont mal absorbés entraînant une malnutrition et des carences vitaminiques. L'alimentation doit donc être enrichie, en particulier en triglycérides à chaîne moyenne, absorbés sans micellisation préalable, et en glucides. Les vitamines ADEK doivent être apportées per os à forte dose tant que la cholestase est modérée, plutôt par voie sous-cutanée ou intramusculaire si la cholestase est plus importante.

La transplantation hépatique peut être indiquée à terme si la cholestase évolue vers la cirrhose puis l'insuffisance hépatique (10).

1.11.2. Traitement spécifique

L'acide ursodésoxycholique (AUDC). L'AUDC est un acide biliaire hydrophile. C'est un des composants majeurs de la bile de l'ours mais il n'existe physiologiquement qu'en très faible quantité chez l'homme (61).

L'AUDC possède une activité hépato-protectrice expliquée par plusieurs mécanismes :

Il exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes en augmentant leur sécrétion biliaire, inhibant leur réabsorption active par l'intestin, et en diminuant leur concentration sanguine. Il possède une activité cholérétique. Il a également des propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoires en inhibant la production des cytokines. Il agit enfin comme un agent stabilisant de la membrane cellulaire (62).

Son efficacité a été démontrée chez l'adulte dans la cirrhose biliaire primitive et suggérée dans d'autres maladies cholestatiques chroniques comme la cholangite sclérosante (63).

Chez l'enfant, le nombre d'études et d'essais thérapeutiques sont très faibles (64).

Dans l'atrésie des voies biliaires, l'AUDC a été proposé en post-opératoire. L'effet bénéfique de ce traitement, c'est-à-dire une baisse de l'ictère, de la bilirubinémie et des sels biliaires sériques ainsi qu'une amélioration du flux biliaire a été suggéré dans l'étude réalisée par Nittono et al. (65).

Une amélioration des différents paramètres hépatiques a été rapportée dans plusieurs études dans le syndrome d'Alagille (66).

Plusieurs études ont évalué et montré l'efficacité de l'AUDC dans l'atteinte hépatique de la mucoviscidose. L'étude prospective réalisée par Lindblad et al. chez 10 malades ayant une atteinte hépatique liée à la mucoviscidose, âgés entre 8 et 28 ans et traités par l'AUDC à une posologie comprise entre 10 et 15 mg/kg/j a montré une normalisation du bilan hépatique chez 8 malades et une amélioration de l'atteinte morphologique du foie chez 7 malades après 2 ans de traitement (67).

Dans la cholestase liée à la nutrition parentérale, l'objectif du traitement par AUDC est de restaurer le cycle entéro-hépatique (68). Une étude italienne menée chez 7 enfants (d'âge comprise entre 4 et 210 jours) en nutrition parentérale prolongée a montré la disparition des signes cliniques et biologiques de cholestase et de cytolyse hépatique (bilirubine directe, ALAT, phosphatases alcalines et γ GT) chez les malades traités par l'AUDC à la posologie de 30 mg/kg/j pendant 4 à 8 semaines ainsi que la réapparition de la cytolyse et de la

cholestase hépatique chez 3 enfants à l'arrêt de ce traitement, puis à nouveau une normalisation du bilan hépatique après la reprise de l'AUDC (69).

Chez les nouveau-nés prématurés, le nombre d'études est très faible.

Les posologies varient entre 8 et 15 mg/kg/jour chez les adultes (63) et sont habituellement plus élevées en pédiatrie, de l'ordre de 15 à 30 mg/kg/jour.

L'AUDC semble avoir très peu d'effets secondaires (70).

1.12. Justification du travail.

La problématique de la cholestase liée à la nutrition parentérale prolongée chez le nouveau-né prématuré est importante et mal connue tant sur le plan de la définition, que de la prévention, du dépistage et du traitement.

Nous avons donc cherché à améliorer nos connaissances à la fois par le biais d'une revue systématisée de la littérature et par une enquête de pratique auprès des médecins des unités de néonatalogie adossées aux maternités de type 3 en France.

2. MATERIELS ET METHODES

Notre étude comprenait 2 parties,

- une analyse des données de la littérature obtenues par une revue systématisée de la littérature,
- et une enquête de pratique auprès des médecins des unités de néonatalogie adossées aux maternités de type 3 françaises.

2.1. Revue systématisée de la littérature

2.1.1. Méthode

Nous avons réalisé une revue systématisée de la littérature concernant la prise en charge des cholestases liées à la nutrition parentérale des nouveau-nés prématurés.

2.1.2. Critères de sélection des articles

Les articles retenus étaient ceux qui avaient pour objet la prise en charge de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés, particulièrement ceux s'intéressant aux facteurs de risque, à la prévention, au diagnostic, au traitement et au suivi.

Seuls les méta-analyses, les essais comparatifs, les études de cohortes et les études rétrospectives ont été sélectionnés. Nous n'avons pas inclus les revues, mises au point et case report.

2.1.3. Recherche des articles

Pour la revue systématisée, la base de données interrogée était Pubmed.

Les mots-clés suivants étaient utilisés :

- « Neonatal cholestasis AND parenteral nutrition »
- « Neonatal choletasis AND preterm »
- « Neonatal choletasis AND premature »
- « Choletasis AND preterm »
- « Choletasis AND premature »
- « PNAC (Parenteral nutrition associated cholestasis) AND preterm »
- « PNAC (Parenteral nutrition associated cholestasis) AND premature »
- « PNALD (Parenteral nutrition associated liver disease) AND preterm »
- « PNALD (Parenteral nutrition associated liver disease) AND premature »
- « PNALI (Parenteral nutrition associated liver injury) AND preterm »
- « PNALI (Parenteral nutrition associated liver injury) AND premature »
- « PNAC AND ursodeoxycholic acid »
- « Neonatal cholestasis AND ursodeoxycholic acid »

Les filtres utilisés pour la recherche bibliographique étaient « human », « Infant : birth - 23 months », « Newborn : birth - 1 month ». Le filtre « Publication dates » utilisé était de 20 ans, du 01 janvier 1996 jusqu'au 31 juillet 2016.

La sélection des articles était faite à partir de la lecture du titre, puis du résumé, et enfin de l'article entier s'il correspondait aux critères de recherche.

La bibliographie des articles sélectionnés était étudiée à la recherche d'articles supplémentaires.

Seuls les articles en français et en anglais étaient retenus.

2.2. Enquête

2.2.1. Objectif de l'enquête

Les articles concernant la prise en charge préventive et thérapeutique étant peu nombreux et souvent de faible niveau de preuve, ainsi que la pauvreté des informations pratiques sur le dépistage et le suivi de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré nous ont conduit à réaliser une enquête auprès des experts français.

L'objectif de cette enquête était de recueillir les pratiques concernant les modalités de prise en charge de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés grands prématurés dans les services de néonatalogie de type 3 français, en terme de prévention, dépistage, traitement et suivi.

2.2.2. Type d'enquête

Il s'agissait d'une enquête de pratique descriptive.

2.2.3. Sélection des services interrogés

Cette enquête était destinée aux pédiatres qui travaillent dans les services de néonatalogie adossés aux maternités de type 3 françaises. La liste des maternités de type 3 a été reconstituée à partir du site <http://www.perinat-france.org>. Elle est présentée en annexe n°1.

2.2.4. Description de l'enquête

Notre questionnaire est présenté en annexe n°2.

Il était composé de 13 questions après une première question d'identification :

- Une question s'intéressait aux mesures de prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré ;
- 2 questions s'intéressaient au dépistage ;
- 4 questions s'intéressaient au diagnostic ;
- 5 questions s'intéressaient au traitement ;
- Une question s'intéressait au suivi.

Il s'agissait de 13 questions fermées avec possibilités de commentaires personnels à chaque question.

Le lien web a été adressé par courriel aux médecins des 67 maternités de niveaux 3 français avec une note expliquant notre travail. Elle est présentée en annexe n°3.

2.2.5. Outils de l'enquête

Ce questionnaire a été réalisé sur le site SurveyMonkey.

2.2.6. Durée de l'enquête et relances

Le questionnaire a été envoyé par courriel pour la première fois le 05 juillet 2016. Une première relance a été faite 15 jours plus tard le 19 juillet 2016, puis une seconde le 01/08/2016. La dernière réponse a été reçue le 11 août 2016.

2.2.7. Recueil des données

Le recueil des données ont été réalisés sur le site SurveyMonkey.

3. RESULTATS

3.1. Résultats de la revue systématisée de la littérature

3.1.1. Généralités

Un total de 901 articles a été trouvé.

7 articles supplémentaires ont été trouvés dans la bibliographie des articles étudiés. Les articles supplémentaires trouvés dans les bibliographies mais inclus dans les méta-analyses analysées n'ont pas été étudiés.

Au final, 40 articles ont été retenus pour analyse.

17 articles avaient pour objet d'étude la prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveaux nés prématurés ; 15 articles l'identification de facteurs de risques ; 8 articles l'évaluation d'un traitement.

Aucun article n'était dans une autre langue que l'anglais et le français.

Le tableau n°1 détaille le nombre d'articles trouvés, exclus et analysés par mot-clé. La figure n°2 représente le diagramme de flux de notre revue.

Les articles hors-sujet étaient des revues ou des mises au point sur la cholestase des nouveau-nés prématurés sous nutrition parentérale, s'intéressaient aux nouveau-nés à terme ou aux jeunes enfants, avaient pour thème les autres causes de cholestase (atrésie des voies biliaires, mucoviscidose essentiellement), le devenir post chirurgical des

laparochisis, la croissance des nouveau-nés sous nutrition parentérale ou encore la cholestase gravidique.

Mots-clés	Nombre d'articles trouvés	Nombre d'articles après ajout du filtre « Humans »	Après ajout du filtre âge « NewBorn + Infants »	Après retrait des articles hors-sujet	Articles redondants	Articles analysés Sujet = facteurs de risque	Articles analysés Sujet = prévention	Articles analysés Sujet = traitement
Neonatal cholestasis AND parenteral nutrition	112	83	80	20	0	8	10	2
Neonatal cholestasis AND preterm	92	71	57	10	10	0	0	0
Neonatal cholestasis AND premature	105	92	83	16	15	0	0	1
Cholestasis AND preterm	188	152	98	18	12	1	4	1
Cholestasis AND premature	282	259	177	26	22	1	2	1
PNAC AND preterm	9	7	7	5	5	0	0	0
PNAC AND premature	23	21	20	11	11	0	0	0
PNALD AND preterm	9	7	6	2	2	0	0	0
PNALD AND premature	15	15	14	4	3	1	0	0
PNALI AND preterm	0	0	0	0	0	0	0	0
PNALI and premature	0	0	0	0	0	0	0	0
Neonatal cholestasis AND ursodeoxycholic acid	60	51	36	3	3	0	0	0
PNAC AND ursodeoxycholic acid	5	3	1	1	0	0	0	1
Articles supplémentaires trouvés dans la bibliographie d'articles étudiés						4	1	2
TOTAL	901					15	17	8

Tableau 1. Nombre d'articles trouvés par mot-clé sur PUBMED en recherche libre (PNAC/PNALD/PNALI = Parenteral nutrition associated cholestasis/liver disease/liver injury).

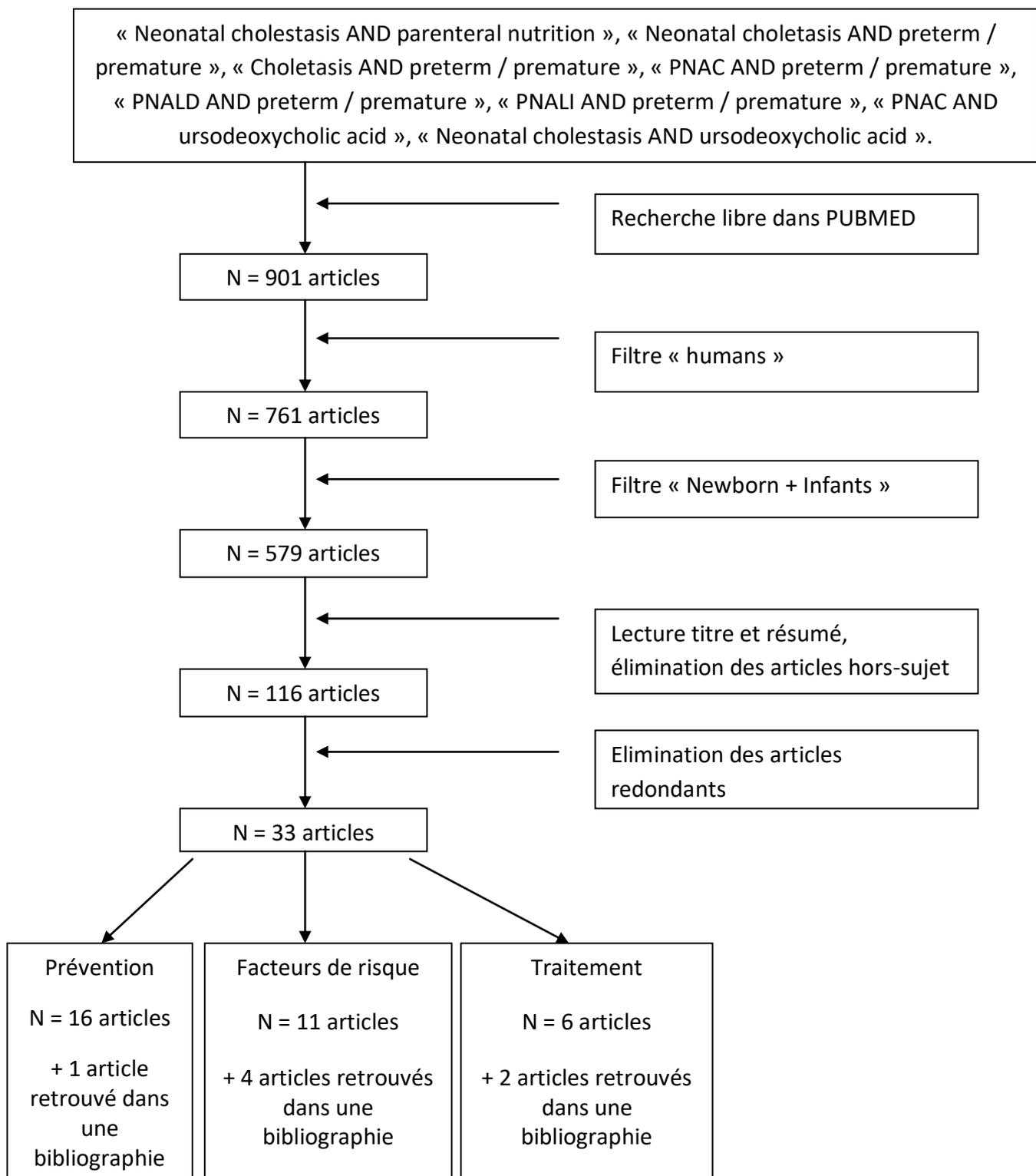


Figure 2. Diagramme de flux. N = nombre d'articles s'intéressant à la cholestase du nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale trouvés en recherche libre sur PUBMED, en anglais et en français, avec un filtre « Publication dates » de 20 ans.

3.1.2. Facteurs de risque

Nous avons étudié 15 articles (19–21,59,71–81).

Il s'agissait de 11 études rétrospectives, de 2 études cas-témoins et 2 études de cohorte prospective.

Leurs niveaux de preuve scientifique ont été établis selon la grille proposée par l'HAS (82).

11 d'entre eux étaient de niveau 4 ; 2 de niveau 3 ; 1 de niveau 2 et 1 de niveau 1.

Les principaux résultats sont présentés ci contre (Tableau n°2).

En annexe n°4, la méthode de ces articles est détaillée plus précisément.

Auteur	Méthode	HAS	Population	Facteurs de risque retrouvés
Lee HH, 2016 (59)	Etude rétrospective	NP4	114 NN de PN <1000 g	<p>En analyse multivariée, le petit PN, le nombre de sepsis, l'ECUN, la prophylaxie par Fluconazole, la durée de la NP et la durée d'hospitalisation apparaissaient comme des FR indépendants de PNAC (ORa non cités, p <0,05).</p> <p>En analyse univariée, une solution d'acides aminés moins riche en Taurine (Primène vs TrophAmine) était associée au développement d'une PNAC, pas de différence retrouvée pour le type de solution de lipides (Intralipid vs SMOF lipid).</p>
Kim AY, 2016 (71)	Etude rétrospective	NP4	187 NN de PN <1500 g	<p>En analyse multivariée, la durée d'antibiothérapie ORa 4,5 IC 95% (4,4-4,6), la durée de la NP ORa 2,7 IC 95% (2,4-3), la durée d'acides aminés IV ORa 2,7 IC 95% (2,4-3), la durée sans nutrition entérale ORa 2,9, IC 95% (2,4-3,4), la survenue d'une ECUN ORa 2,4, IC 95% (2,2-2,8) et d'une chirurgie digestive ORa 2,2, IC 95% (2-2,6) apparaissaient être des FR indépendants de PNAC.</p>
Sharef SW, 2015 (72)	Etude rétrospective	NP4	97 NN prématurés <32 SA	<p>Après analyse multivariée, seule la durée de la NP était un FR indépendant de PNAC avec un OR a de 1,4 IC 95% (1-1,9) pour chaque semaine de NP supplémentaire.</p>
Alkharfy TM, 2014 (73)	Etude rétrospective	NP4	307 NN prématurés	<p>En analyse multivariée, la durée de la NP était un FR indépendant ORa 1,18 IC 95% (1,1-1,3).</p> <p>Réalisation d'une courbe ROC : Une NP >38,5 jours a une sensibilité de 96% et une spécificité de 89% et une aire sous la courbe de 0,976 ce qui en fait le meilleur facteur prédictif.</p>
Veenstra M, 2013 (19)	Etude rétrospective.	NP4	178 NN prématurés avec ECUN	<p>FR associés au développement d'une PNAC : petit AG, petit PN, sepsis, nombre de jours de NP, absence de NE pendant la première semaine de vie.</p> <p>FR associés à la persistance d'une PNAC à la sortie : RCIU, présence d'une NP au diagnostic d'ECUN, sepsis après le diagnostic d'ECUN.</p>
Jolin-Dahel K, 2013 (74)	Etude rétrospective	NP4	87 NN prématurés ou à terme	<p>En analyse multivariée, seule la durée de la NP (39 j vs 20 j ; ORa 1.36 par semaine, IC 95% (1,1-1,7)) et la dose de glucides (OR a 1,38 IC 95% (1,05-1,81)) étaient significativement plus hauts dans</p>

			sous NP	le groupe cholestase.
Lee SM, 2013 (75)	Etude cas-témoins	NP3	61 NN prématurés	La PNAC chez les NN RCIU était plus précoce et persistait plus longtemps que chez les NN eutrophiques. 61% des NN avec un RCIU avaient une PNAC sévère contre 35% des NN eutrophiques. L'OR calculé était de 3 IC 95% (1,03-9).
Champion V, 2012 (76)	Etude de cohorte observationnelle prospective	NP1	324 NN à haut risque de PNAC (AG <34 SA et/ou RCIU et/ou NP >7 j et/ou chirurgie)	En analyse multivariée, après ajustement sur la durée de la NP, le RCIU ORa 4,4 IC 95% (1,6-12,5) et la chirurgie néonatale OR a 4,6 IC 95% (1,7-12,3) apparaissaient comme des FR indépendants de cholestase.
Koseesiri kul P, 2012 (77)	Etude de cohorte prospective	NP2	24 NN prématurés de >1000 g	Pas d'association retrouvée entre un petit AG, un petit PN, le nombre de sepsis, un épisode d'ECUN et la survenue d'une PNALD. Une chirurgie digestive, la durée du jeune, la durée de la NP, les apports caloriques totaux IV (en kJ/kg/j) et les apports élevés en glucides (en g/kg/j) étaient associés à la survenue d'une PNALD de manière significative. Risques relatifs non calculés.
Costa S, 2010 (78)	Etude rétrospective	NP4	445 NN prématurés de PN <1500 g	En analyse multivariée, seule la nutrition entérale précoce des 3 premières semaines de vie apparaissait comme un facteur protecteur ORa 0,7 IC 95% (0,53-0,8). Le RCIU n'apparaissait pas être un FR de PNAC en analyse univariée.
Hsieh MH, 2009 (79)	Etude rétrospective	NP4	62 NN prématurés de <36 SA	En analyse multivariée, seule la durée de la NP était associée significativement avec le développement de la PNAC (p=0,04). Une augmentation de la durée de la NP de 7 jours augmentait le risque de cholestase de 1,4 fois IC 95% (1,1 à 2,2) par rapport aux patients sans NP. Courbe ROC : une NP > 61 jours avait une haute sensibilité (0,91) et spécificité (0,86).
Robinson DT, 2008	Etude cas-témoins	NP3	231 NN prématurés	58% des NN RCIU développaient une PNAC. L'OR de développer une PNAC, quand on naît hypotrophe, était de 3,3, IC 95% (1,6-

(20)			de < 34 SA	6,6). Les autres FR en analyse multivariée étaient le sepsis ORa 2,7 IC 95% (1,2-6), l'ECUN ORa 7,5 IC 95%(3-19), la DBP ORa 2,8 IC 95% (1,4-5,9).
Christens en RD, 2007 (21)	Etude de cohorte rétrospective	NP4	1366 NN prématurés ou avec une pathologie chirurgicale	Après analyse de régression logistique, les FR de cholestase étaient : le PN 1000–1499 g ORa 2,8 IC 95% (2,1–3,7) ; PN 750–999 g 8,2 IC 95% (6–11,2) ; PN 500–749 g ORa 13,1 IC 95% (9,4–18,3) ; PN <500 g ORa 30,7 IC 95% (9,5–56,2) ; ECUN avec laparotomie ORa 11,7 IC 95% (10–13,6) ; ECUN avec drain ORa 23,6 IC 95% (5,3–105) ; laparoscchisis ORa 20,3 IC 95% (4,9–83,9) ; omphalocèle ORa 3,1 IC 95% (1,9–4,9) ; hernie diaphragmatique ORa 4 IC 95% (1,1–15) ; atrésie jéjunale ORa (9–64,1) ; ECMO ORa 4,3 IC 95% (1,5–12,5).
Baserga MC, 2004 (80)	Etude rétrospective	NP4	103 NN prématurés de PN < 1000 g	Incidence plus importante de PNAC chez les NN RCIU. 19/69 (27%) de PNAC chez les NN eutrophiques, 19/34 (56%) chez les NN RCIU OR 3,3 IC 95% (1,3-8,5).
Wu TJ, 1996 (81)	Etude rétrospective	NP4	143 NN prématurés	Le PN et la durée de jeune étaient significativement corrélés au développement de la PNAC. Sepsis significativement associé à la sévérité de la PNAC.

Tableau 2. Articles qui s'intéressent aux facteurs de risque de cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés. (HAS et NP1à4 = Haute Autorité de Santé et niveaux de preuve 1 à 4 ; NN = nouveau-nés ; FR = facteur de risque ; PNAC = cholestase liée à la nutrition parentérale ; NP = nutrition parentérale ; AG = âge gestationnel ; PN = poids de naissance ; RCIU = retard de croissance intra-utérin ; ECUN = entérocolite ulcéro-nécrosante ; ECMO = extracorporel membrane oxygenation ; ORa = Odds ratio ajusté)

3.1.3. Prévention

Nous avons étudié 17 articles (40,83–98)

Il s'agissait d'une méta-analyse, de 8 essais comparatifs randomisés, de 3 essais comparatifs non randomisés et de 5 études rétrospectives.

Leurs niveaux de preuve scientifique ont été établis selon la grille proposée par l'HAS (82).

6 d'entre eux étaient de niveau 1 ; 5 de niveau 2 ; 1 de niveau 3 et 5 de niveau 4.

Les principaux résultats sont présentés ci contre.

En annexe n°5, la méthode de ces articles est détaillée plus précisément.

Auteur	Méthode	HAS	Population	Résultats
Kapoor V, 2015 (83)	Méta-analyse Cochrane	NP1	15 essais randomisés ou quasi-randomisés (979 NN) qui comparent les émulsions lipidiques (EL) alternatives aux EL à base de soja (S-EL) chez des NN prématurés < 37SA	En comparaison aux EL à base d'huile de soja, l'utilisation de SMOF-EL était associée avec une baisse des stades précoces de rétinopathie du prématuré mais pas à une diminution du nombre de décès, de DBP, de sepsis, de ROP de stade ≥ 3 , ou de PNALD. Les 4 études (314 NN) qui comparaient la PNAC sous SMOF-EL ou sous S-EL retrouvaient un ORa à 0,78 IC 95% (0,29-2,13). Toutes les EL apparaissaient bien tolérées chez les NN prématurés. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'évidence suffisante pour recommander une EL alternative à l'EL à base d'huile de soja.
Teng J, 2015 (84)	Etude cas-témoins	NP3	75 NN prématurés de >30 SA.	L'incidence de la PNALD était de 14,8% (37/250) pendant la période soja, et de 12,7% (34/268) pendant la période olive ($p=0,52$). Les NN sous huile à base d'olive avaient plus de FR (AG plus bas et durée plus importante de NP). Résultats non statistiquement significatifs.
Simić D, 2014 (99)	Etude rétrospective cas-témoins	NP4	11 NN prématurés et 15 NN avec ECUN, laparoschisis ou atrésie jéjunale	Le groupe pédiatrique de < 1500g traité par AUDC (30 mg/kg/j en x3/j) en prophylaxie avait des valeurs maximum de BC moindres que le groupe contrôle correspondant (6,2 +/- 2,2 mg/dL vs 3,3 +/- 0,9 $p<0,05$) mais les durées de jeûne et de NP étaient plus importantes dans le groupe contrôle.
Pawlik D, 2014 (86)	Essai contrôlé randomisé	NP1	130 NN prématurés < 34 SA et <1250 g	3 NN sur 60 dans le groupe expérimental (émulsion à base de soja/olive/poisson) développaient une cholestase contre 20 sur 70 dans le groupe contrôle (émulsion à base de soja/olive) RR 0,18 IC 95% (0,05-0,7). Inclus dans la méta-analyse de Park.
Savini S, 2013 (87)	Essai contrôlé	NP1	144 NN prématurés	Concentrations plasmatiques de phytostérols à J7 et J14 plus élevées dans le groupe sous EL à base de soja

	randomisé		pesant 500 à 1249 g	<p>par rapport aux groupes sous EL alternatives (50% TCM, 50% soja ou 50% TCM, 40% soja, 10% poisson ou 80% olive, 20% soja ou SMOF lipid (30% TCM, 30% soja, 25% olive, 15% poisson).</p> <p>Cependant pas de différences dans le taux de BC, pas de cas de cholestase rapportés dans le groupe sous EL à base de soja.</p> <p>Inclus dans les méta-analyses de Kapoor V et de Park.</p>
Ozlu F, 2012 (88)	Etude rétrospective	NP4	133 NN prématurés	<p>Taux de cholestase significativement plus haut dans le groupe de 2009 : 12 NN sur 43 (27,9%), qui avaient reçu des apports plus importants plus rapidement en acides aminés et en lipides (dose d'AA et de lipides : 0,5 g/kg/j débutée à J3 et augmentation de 0,5 g/kg/j jusqu'à 3g/kg/j) que dans le groupe de 2005 : 10NN (11,1%), (doses d'AA et de lipides à 2 g/kg/j à J1 et augmentation d'1 g/kg/j jusqu'à 3,5 g/kg/j d'AA et 3 g/kg/j de lipides). p=0,023.</p> <p>Biais de prise en charge dans ces 2 groupes à 4ans d'écart.</p>
Gokmen T, 2012 (89)	Essai prospectif randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle	NP4	75 NN prématurés PN <1500 g et AG <34 SG	<p>Perturbations biologiques hépatiques = critère de jugement secondaire. Temps pour arriver à une nutrition entérale exclusive plus court dans le groupe traité par érythromycine que dans les groupes traités par UDCA et placebo. γGT plus hauts dans le groupe placebo. γGT un peu plus bas dans le groupe UDCA. Mais PN et AG plus hauts dans les groupes traités donc biais de confusion important.</p>
Salvador A, 2012 (90)	Essai prospectif randomisé contrôlé	NP1	70 NN prématurés de PN <1250 g	<p>Incidence de PNAC similaire dans le groupe qui recevait une NP cyclisée (32%) et le groupe qui recevait une NP continue (31%, p=1) (Acides aminés sur 20H au lieu de 24H).</p>
Ng YY,	Essai	NP2	45 NN de <32 SA	Groupes Erythromycine et contrôle comparables.

2012 (91)	prospectif		et de <1500 g	<p>Baisse significative de l'incidence de la PNAC (critère de jugement secondaire) chez les NN traités par une dose intermédiaire d'Erythromycine (5 mg/kg/6H pendant 14 jours) en comparaison avec le groupe contrôle (2/19, 10,5% vs 10/26, 38,5% ; p<0,005).</p> <p>Nombre de jours nécessaires pour atteindre une nutrition entérale exclusive (critère de jugement principal), durée de la NP, et temps pour atteindre un poids de 2500 g significativement plus courts dans le groupe traité.</p>
Skourolia kou M, 2012 (92)	Etude prospective et observati nnelle	NP2	60 NN prématurés	<p>7,4% et 13,3% des NN des groupes SMOF -EL et du groupe soja avaient développé respectivement une PNAC OR 0,52 IC 95% (0,15-1,76). A la fin de l'étude, les γGT des patients sous SMOF -EL étaient plus bas que ceux des patients dans le groupe contrôle (107,8+/-81,7 UI/L vs 188,8+/-176,7 UI/L p<0,05). Pas de différence sur les taux de Bilirubine.</p> <p>Inclus dans la méta-analyse de Park.</p>
Arslanoglu S, 2008 (93)	Etude prospective et randomisé e contrôlée contre placebo en double aveugle	NP1	29 NN prématurés >900 g, AG <36 SA	<p>Excrétion de graisses dans les selles plus faible dans le groupe traité par AUDC (AUDC débuté à 5 mg/kg/j à J3, puis 10 mg/kg/j au début de la NE, puis 30mg/kg/j jusqu'au dernier jour de l'étude (S4 ou S6)) que dans le groupe placebo (46,2 et 42,2% vs 34,5 et 43,8% à la fin des périodes 2 et 3) mais résultats non significatifs statistiquement.</p>
Shin JI, 2008 (94)	Etude rétrospect ive	NP4	44 NN de très petit PN	<p>Nombreux facteurs de risque associés à la PNAC en analyse univariée. Notamment la dose moyenne de lipides IV quotidienne (2,2 vs 1,8 g/kg/j ; p=0,002) et la quantité totale de lipides reçue (81,2 vs 36,5 g/kg ; p < 0,0001). Après analyse de régression logistique, la</p>

				quantité totale de lipides reçue était le seul FR indépendant associé à la PNAC ORa 1,2 IC 95% (1,007-1,4).
Ng PC, 2007 (95)	Essai randomisé contrôlé en double aveugle	NP1	182 NN prématurés de PN <1500	Incidence de PNAC plus faible dans le groupe traité par Erythromycine (12,5mg/kg/6H, débuté à J15, pendant 14 jours) : 18 NN/91 soit 21% vs 37/91 soit 41% ; p=0,003. Taux maximum de BC équivalent dans les 2 groupes mais taux maximum d'ALAT plus faible dans le groupe traité (19 vs 27 UI/L ; p=0,04). Temps plus court dans le groupe traité pour arriver à 75 mL/kg/j de NE (18 vs 21 jours ; p<0,001) ; à 115 mL/kg/j (22 vs 29 j ; p<0,001) ; à 150mL/kg/j (26 vs 38 j ; p<0,001). Durée de la NP plus courte dans le groupe traité (23 vs 33j, p<0,001).
Blau J, 2007 (40)	Etude rétrospective	NP4	50 NN prématurés	Aucun paramètre nutritionnel mesuré (apport en protéines, rapport protéines / calories non protéiques, et la fonction rénale évaluée par les dérivés azotés urinaires et la créatinine) ne différait entre les NN des groupes PNAC et sans PNAC recevant une solution d'acides aminés riche en Taurine (TrophAmine).
Teitelbaum DH, 2005 (96)	Essai randomisé contrôlé en double aveugle multicentrique	NP1	234 NN : 70% prématurés (<28 SA et < 1000 g), 14% laparoschisis, 13% ECUN	Pas de différence significative du taux de BC entre les NN traités par cholécystokinine-octapeptide (0,04 µg/kg IV x2/j) et les NN sous placebo : 1,76 vs 1,93 mg/dL, p=0,68.
Spencer AU, 2005 (97)	étude de cohorte prospective multicentrique	NP2	236 NN soit prématurés (<28 SA, <1000 g) ; soit avec une ECUN/un laparoschisis/ une atrésie intestinale	La Taurine réduisait la PNAC chez les NN prématurés ; Estimation du risque de BC : plus bas de -1,4 mg/dL IC 95% (-2,92-0,12). La Taurine réduisait la PNAC chez les NN avec une ECUN ; Estimation du risque de BC : plus bas de -2,15 mg/dL IC 95% (-3,65- -0,61). A la fin de l'étude, tous les centres ont décidé

				d'utiliser des NP avec Taurine pour les NN.
Heubi JE, 2002 (98)	Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo	NP2	52 NN sans restriction d'ÂG, de PN.	Pas de différences significatives dans le bilan hépatique entre les NN du groupe traité par TUDCA (30 mg/kg/j de TUDCA en 2 fois, per os, dès que possible) et du groupe contrôle : respectivement, BC 4,5 +/- 0,9 mg/dL et 4,2 +/- 0,8 mg/dL. Le TUDCA semblait inefficace pour prévenir ou réduire la sévérité de la PNAC mais durée du jeune plus importante dans le groupe traité.

Tableau 3. Articles qui s'intéressent aux moyens de prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés. (HAS et NP1à4 = Haute Autorité de Santé et niveaux de preuve 1 à 4 ; NN = nouveau-nés ; EL = émulsions lipidiques ; DPB = dysplasie broncho-pulmonaire ; ROP = rétinopathie du prématuré ; PNAC = cholestase liée à la nutrition parentérale ; ORa = Odds ratio ajusté ; NP = nutrition parentérale ; AG = âge gestationnel ; PN = poids de naissance ; RCIU = retard de croissance intra-utérin ; ECUN = entérocolite ulcéro-nécrosante ; AUDC = acide ursodésoxycholique ; TUDCA : acide tauro-ursodésoxycholique ; FR = facteur de risque)

3.1.4. Traitement

Nous avons étudié 8 articles (100–107).

Il s'agissait d'une méta-analyse, d'un essai contrôlé randomisé, d'un essai prospectif non randomisé, et de 5 études rétrospectives.

Leurs niveaux de preuve scientifique ont été établis selon la grille proposée par l'HAS (82).

2 d'entre eux étaient de niveau 1, un de niveau 2 et 5 de niveau 4.

Les principaux résultats sont présentés ci contre.

En annexe n°6, la méthode de ces articles est détaillée plus précisément.

Auteur	Méthode	HAS	Population	Résultats
Park HW, 2015 (100)	Méta-analyse	NP1	7 études qui comparent les EL à base de poisson aux EL à base d'olive ou de soja, chez des NN prématurés < 37SA	<p>7 études incluses (2 essais randomisés, 5 essais prospectifs non randomisés ou études rétrospectives) ; 3 portant sur les EL à base d'huile de poisson utilisées en traitement de la PNAC (93 NN), 4 sur leur utilisation dans la prévention de la PNAC (1012 NN).</p> <p>L'utilisation d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson pouvait guérir la PNAC : 28 of des 47 NN (59,6%) sous huile de poisson guérissaient contre 9 des 46 NN (19,6%) du groupe contrôle OR 6,14 IC 95% (2,3- 16.6).</p> <p>L'utilisation d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson ne pouvait pas prévenir la PNAC : parmi les 471 NN sous EL à base d'huile de poisson, 14 NN (3%) avaient une PNAC contre 32 sur les 630 NN (5.1%) du groupe contrôle OR 0,56 IC 95% (0,28-1,1).</p>
Lam HS, 2014 (101)	Etude prospective randomisée contrôlée	NP1	16 NN prématurés sous NP	<p>Cinétiques de la BC et des ALAT plus importantes dans le groupe des enfants ayant une PNAC, mis sous EL à base de soja que dans le groupe des enfants sous EL à base de poisson (-13,5 vs 0,6 µmol/L par semaine et 9,1 vs 1,1 UI/L/semaine, p=0,03).</p> <p>Etude terminée prématurément au vu des résultats pour publication.</p> <p>Etude incluse dans la méta-analyse de PARK.</p>
Premkumar MH, 2014 (102) (108)	Etude prospective observationnelle	NP2	97 NN prématurés sous NP	86% de survie après remplacement d'une émulsion lipidique à base d'huile de soja par une à base d'huile de poissons (100%). Médiane de résolution : 40 jours.
Thibault	Etude	NP4	118 NN	Durée de la PNAC plus importante dans le groupe

M, 2014 (103)	rétrospective		prématurés sous NP	des NN traités par AUCD (posologie laissée à l'appréciation du médecin, en moyenne : 25 mg/kg/j. AUCD introduit en moyenne 24 jours après le diagnostic de cholestase pour une durée moyenne de 39 jours) que dans le groupe contrôle mais biais car le PN et l'AG des NN était plus bas et la durée de la NP était plus importante dans le groupe traité.
Tufano M, 2009 (104)	Etude rétrospective	NP4	1289 NN prématurés (25/27) ou à terme avec une NP (24/27) ou non, avec une cholestase	3 semaines après le début du traitement par AUCD à 30 mg/kg/j pour une durée moyenne de 10,5 jours (1 à 39 jours), on n'observait pas de modification des paramètres biologiques entre les NN traités par AUCD et les NN non traités : BT 5,3+/-1,7 vs 5,9+/-3,7 mg/dL (p=0,21) ; BC 4,2+/-1,4 vs 3,1+/-2,49 mg/dL (p=0,47). Mais population hétérogène et durée du traitement hétérogène.
Al-Hathlol K, 2006 (105)	Etude rétrospective	NP4	13 NN prématurés, avec ECUN ou atrésie intestinale, avec PNAC persistante à l'arrêt de la NP	Le traitement par AUCD, prescrit à 15 à 20 mg/kg/j jusqu'à normalisation des paramètres biologiques, instauré dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la NP, chez les NN avec une PNAC réfractaire, était associé à une réduction significative de la bilirubine directe et totale (p=0,0001) et des ASAT (p=0,001). Baisse des taux d'ALAT, PAL et GGT mais de manière non significative. Pas d'effet secondaire noté. Il n'y avait pas de groupe contrôle.
Chen CY, 2004 (109)	Etude rétrospective	NP4	30 NN prématurés avec PN < 1500 g sous NP	Durée de cholestase plus courte dans le groupe traité par AUCD (à 10 à 20mg/kg/j pour les 5 premiers NN puis 30 mg/kg/j pour les 7 suivants pendant 14 jours) que dans le groupe contrôle : 62,8+/-10,7 vs 92,4+/-8,8 jours, p=0,006.
Levine A, 1999 (107)	Etude rétrospective	NP4	6 NN prématurés sous NP	Diminution de la bilirubinémie d'une façon précoce après 2 semaines de traitement par AUCD (posologie comprise entre 15 et 30 mg/kg/j) chez tous les NN, diminution des transaminases chez 3 NN, pas de modification de l'activité des PAL.

				<p>Effet rebond constaté chez 2 NN chez qui l'AUDC a été arrêté d'une façon transitoire avec, secondairement, une amélioration après la reprise du traitement.</p> <p>Aucun effet secondaire de l'AUDC noté.</p>
--	--	--	--	--

Tableau 4. Articles qui s'intéressent aux moyens de traitement de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés. (HAS et NP1à4 = Haute Autorité de Santé et niveaux de preuve 1 à 4 ; NN = nouveau-nés ; EL = émulsions lipidiques ; PNAC = cholestase liée à la nutrition parentérale ; NP = nutrition parentérale ; AG = âge gestationnel ; PN = poids de naissance ; ECUN = entérocolite ulcéro-nécrosante ; AUDC = acide ursodésoxycholique ; ORa = Odds ratio ajusté)

3.2. Résultats de l'enquête

Nous avons obtenu 82 réponses de médecins travaillant dans 55 centres sur les 67 services de néonatalogie de type 3 français contactés. Nous avons donc eu une réponse d'au moins un médecin dans 82% des centres.

Initialement nous avons prévu d'analyser une réponse par centre. Cependant, comme il existait des différences de prise en charge entre les médecins d'un même centre, nous avons préféré analyser chaque réponse de manière autonome.

La liste des services de néonatalogie de niveau 3 contactés ainsi que le nombre de réponses obtenues dans chaque centre sont présentés en annexe n°2.

→ A la question 2, au sujet des mesures de prévention de la cholestase chez les nouveau-nés grands prématurés qui recevront au moins 2 semaines de nutrition parentérale,

- Aucun médecin ne mettait en place de traitement préventif par acide ursodésoxycholique ;
- Aucun médecin ne mettait en place de traitement préventif par érythromycine ;
- 92,7% des médecins (76/82) mettaient en place une nutrition entérale minimale précoce ;
- 20,7% des médecins (17/82) mettaient en place une cyclisation des lipides ;
- 59,8% des médecins (49/82) prescrivaient une dose maximale de lipides IV de 3 g/kg/jour ;
- 3,7% des médecins (3/82) ne mettaient en place aucune mesure préventive ;
- Autre : un médecin prescrivait une dose maximale de lipides IV de 2,5 g/kg/jour ; 5 médecins précisaient qu'ils utilisent des SMOF lipides ; un médecin précisait qu'ils essayent de débiter la nutrition entérale à H12 de vie.

→ A la question 3, au sujet du dépistage de la cholestase des nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA qui reçoivent au moins 2 semaines de nutrition parentérale :

- 46,3% des médecins (38/82) faisaient un dépistage systématique ;
- 53,7% des médecins (44/82) ne faisaient pas de dépistage systématique.

- A la question 4, les médecins qui ne réalisaient pas de dépistage systématique de la cholestase des nouveau-nés grands prématurés de moins de 32 SA qui reçoivent au moins 2 semaines de nutrition parentérale en faisaient un en fonction des facteurs de risque. Ces facteurs de risque sont présentés dans le Tableau 5.
- Autre : 5 médecins (11,4%) faisaient le dépistage sur la clinique uniquement ;
 - 4 médecins avaient ignoré cette question.

Dépistage si facteurs de risque	Nombre de réponses n=40 (Pourcentage)
AG < 28SA	9 (22,5%)
RCIU	19 (47,5%)
NP > 30 jours	34 (85%)
Chirurgie digestive	32 (80%)
ECUN	21 (52,5%)
Sepsis	9 (22,5%)

Tableau 5. Dépistage selon certains facteurs de risque pour les 40 médecins qui ne réalisent pas de dépistage systématique. (AG = âge gestationnel ; RCIU = retard de croissance intra-utérin ; NP = nutrition parentérale ; ECUN = Entérocolite ulcéro-nécrosante).

→ A la question 5, au sujet du bilan biologique :

- 98,8% des médecins (81/82) demandaient le dosage de la bilirubine conjuguée ;
- 53,7% des médecins (44/82) demandaient le dosage des transaminases ;
- 56,1% des médecins (46/82) demandaient le dosage des phosphatases alcalines ;
- 79,3% des médecins (65/82) demandaient le dosage des gamma glutamyl transférase ;
- 13,4% des médecins (11/82) demandaient le dosage des acides biliaires ;
- Autre : 3 médecins précisait qu'ils dosent en première intention la bilirubine conjuguée et qu'ils complètent le bilan si la bilirubine est en faveur d'une cholestase, 1 médecin précisait qu'ils ne dosent plus les acides biliaires depuis 3 mois et qu'ils n'utilisent que la bilirubine conjuguée.

→ A la question 6, au sujet du bilan biologique :

- 97,5% des médecins (79/82) posaient le diagnostic de cholestase chez le prématuré devant une augmentation de la bilirubine conjuguée ;
- 50,6% des médecins (41/82) le posaient devant une augmentation des γ GT ;
- 28,4% des médecins (23/82) le posaient devant une augmentation des PAL ;
- 14,8% des médecins (12/82) le posaient devant une augmentation des acides biliaires ;
- 8,6% des médecins (7/82) le posaient devant une augmentation des transaminases ;
- Autre : Un médecin précisait qu'ils posent le diagnostic de PNAC devant les perturbations biologiques et surtout l'évolution favorable après réintroduction de

l'alimentation entérale ; un médecin précisait qu'ils mettent en route un traitement devant une élévation des γ GT.

➔ A la question 7, devant des phosphatases alcalines élevées (> 400 UI/L), des γ GT augmentées (> 60 UI/L), mais une bilirubine conjuguée normale chez un nouveau-né prématuré :

- 77,9% des médecins (60/77) ne posaient pas le diagnostic de cholestase ;
- 22% des médecins (17/77) le posaient ;
- 5 médecins avaient ignoré cette question.

➔ A la question 8, au sujet de l'échographie hépatique dans le cadre d'une cholestase chez un nouveau-né prématuré qui a reçu au moins 2 semaines de nutrition parentérale :

- 53,2% des médecins (42/79) demandaient une de manière systématique ;
- 46,8% des médecins (37/79) n'en demandaient pas ;
- 3 médecins avaient ignoré cette question.

➔ A la question 9, au sujet du traitement :

- 89,9% des médecins (71/79) mettaient en place un traitement par acide ursodésoxycholique ;
- 10,1% des médecins (8/79) n'en prescrivaient pas ;
- Un médecin précisait prescrire le traitement si la Bilirubine conjuguée est $>$ à 60 μ mol/L ; un si la Bilirubine conjuguée est $>$ à 50 μ mol/L ; deux seulement si la

cholestase est sévère et persistante ; deux seulement si la nutrition parentérale doit être maintenue ;

- 3 médecins avaient ignoré cette question.

→ A la question 10, au sujet de la prescription d'acide ursodésoxycholique :

- Les posologies variaient de 5 mg/kg/jour à 600 mg/m²/jour. La posologie la plus fréquemment prescrite est 20 mg/kg/jour. L'acide ursodésoxycholique était prescrit en une fois, deux fois ou trois fois par jour ; ces posologies sont présentées dans le tableau 6.
- 17 médecins avaient ignoré la question.

Posologie d'AUDC	Nombre de réponses N=55 (Pourcentage)
900 mg/m ² /j	1 (1,8%)
600 mg/m ² /j	11 (20%)
500 mg/m ² /j	1 (1,8%)
>20 à 40 mg/kg/j	14 (25,5%)
20 mg/kg/j	12 (21,8%)
10 à <20 mg/kg/j	13 (23,8%)
<10 mg/kg/j	3 (5,5%)
Total	55 (100%)

Tableau 6. Posologies d'AUDC prescrites. (AUDC = acide ursodésoxycholique).

→ A la question 11, au sujet de la durée du traitement :

- 90% des médecins (62/69) prescrivait l'acide ursodésoxycholique jusqu'à normalisation du bilan biologique ;
- 1,4% des médecins (1/69) pendant un mois ;
- Autre : un médecin traitait jusqu'à 3 semaines après normalisation du bilan hépatique ; un jusqu'à 1 mois après normalisation du bilan hépatique ; un jusqu'à 2 à 3 mois après normalisation du bilan hépatique ; un jusqu'à diminution de la Bilirubine conjuguée à moins de 80 $\mu\text{mol/L}$;
- 2 médecins avaient ignoré la question.

→ A la question 12, au sujet de la forme URSOFALF[®] :

- 65,7% des médecins (46/70) l'utilisaient ;
- 34,3% des médecins (24/70) ne l'utilisaient pas ;
- 12 médecins avaient ignoré la question.

→ A la question 13, au sujet du suivi de la cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré, les médecins réalisaient fréquemment un suivi biologique mais ne réalisaient pas de suivi échographique dans la plupart des cas. La fréquence du suivi qu'ils réalisaient est présentée dans le tableau 7 ;

- Un médecin précisait que la fréquence du suivi dépend des valeurs des perturbations biologiques ;
- 6 médecins avaient ignoré la question du suivi biologique, 11 médecins celle du suivi échographique.

Suivi	Non	Chaque semaine	Toutes les 2 semaines	Tous les mois	Total
Biologique N=76 (Pourcentage)	0 (0%)	34 (44,7%)	36 (47,4%)	6 (7,9%)	76 (100%)
Echographique N=71 (Pourcentage)	52 (73,2%)	1 (1,4%)	5 (7%)	13 (18,3%)	71 (100%)

Tableau 7. Suivi paraclinique de la cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré réalisé par les médecins interrogés.

→ A la question 14, au sujet des protocoles,

- 20 services sur les 55 qui ont participé (36%) disposaient d'un protocole de prise en charge de la cholestase du prématuré.

4. DISCUSSION

Revue systématique de la littérature. Nous avons en premier lieu cherché à améliorer nos connaissances sur la cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré par le biais d'une revue systématique de la littérature. Nous avons sélectionné les articles qui s'intéressaient aux facteurs de risque, aux moyens de prévention et de traitement, susceptibles de nous aider dans notre prise en charge.

Les facteurs de risque de cholestase étaient étudiés dans 15 articles. 11 d'entre eux étaient des études rétrospectives de niveau de preuve 4 selon l'HAS, 2 étaient des études cas-témoins de niveau 3, 2 étaient des études de cohorte prospective de niveau 1 et 2. Il s'agissait donc pour la majorité d'articles de faible niveau de preuve mais qui présentaient des résultats concordants.

La grande prématurité, le petit poids de naissance et la durée de la nutrition parentérale étaient étudiés dans 12 articles sur les 15. Ces facteurs de risque sont intriqués puisque ce sont souvent les nouveau-nés les plus immatures qui requièrent une nutrition parentérale pour une plus longue période.

Le petit âge gestationnel a été retrouvé comme un facteur de risque de cholestase dans 4 études (19,71,73,78), en analyse univariée seulement. Compte tenu du caractère rétrospectif de ces 4 études et de l'absence d'analyse multivariée, cette corrélation est à prendre avec précaution.

Dans les études de Lee et al. (59) et de Christensen et al. (21), un petit poids de naissance était retrouvé comme un facteur de risque indépendant, en analyse multivariée. Lee et al. ne

citaient pas les ORa. Christensen et al., retrouvaient, dans leur étude rétrospective sur un échantillon important de 1366 nouveau-nés prématurés, un ORa de 30,7 IC 95% (9,5–56,2) pour un poids de naissance de moins de 500 grammes, un ORa de 13,1 IC 95% (9,4–18,3) pour un poids de naissance de 500 à 749 grammes et de 8,2 IC 95% (6–11,2) pour un poids de naissance compris entre 750 et 999 grammes.

Une longue durée de nutrition parentérale était également identifiée comme un facteur de risque indépendant de développer une cholestase dans 7 études (59,71–74,76,79) dont une étude de niveau de preuve 1. Sharef et al., Jolin et al. et Hsieh et al., dans leurs études rétrospectives respectives faites sur des petits échantillons, concluaient que le risque de cholestase était majoré par 1,4 chaque semaine de nutrition parentérale supplémentaire (72,74,79). Alkharfy et al. retrouvaient pour cette variable un ORa à 1,18 IC 95% (1,1-1,3). Après réalisation d'une courbe ROC dans leur étude réalisée sur 307 nouveau-nés prématurés, une nutrition parentérale de plus de 38,5 jours (sensibilité de 96%, spécificité de 89% et aire sous la courbe de 0,976) apparaît être le meilleur facteur prédictif de PNAC (73).

Le RCIU a été également identifié comme un facteur de risque indépendant de cholestase dans de 4 études (20,75,76,80) sur les 6 qui l'ont étudié. L'étude de Champion était l'étude de plus haut niveau de preuve par son caractère prospectif. Elle incriminait le RCIU en tant que facteur de risque indépendant majeur : le fait de subir une restriction de croissance intra-utérine multipliait le risque de présenter une cholestase néonatale liée à la nutrition parentérale par 4,4, IC 95% (1,6-12,5) (76). Robinson et al. et Baserga et al. retrouvaient également tous les 2 un facteur multiplicatif de 3 après analyse multivariée. Dans l'étude de Lee et al., les nouveau-nés avec un RCIU avaient 3 fois plus de risque de

développer une PNAC sévère (75). L'étude d'Hsieh et al., de plus faible puissance puisque réalisée sur un échantillon de 62 nouveau-nés dont seulement 11 atteints d'une cholestase, ne retrouve pas ce facteur de risque (78). Costa et al. ne retrouvaient curieusement pas non plus ce facteur de risque.

3 études individualisaient l'entérocolite ulcéro-nécrosante et la chirurgie digestive comme des facteurs de risque indépendants de développer une cholestase (21,71,76). L'étude de plus haut niveau de preuve par son caractère prospectif était celle de Champion et al. Elle retrouvait, après ajustement sur la durée de la nutrition parentérale, que le fait de subir une chirurgie digestive augmentait le risque de cholestase de 4,6 fois (ORa 4,6 IC 95% 1,7-12,3) (76). Christensen et al. estimaient l'Odds ratio de la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante à 11,7 IC 95% (10-13) en cas de laparotomie et à 23,6 IC 95% (5-105) si un drain était posé. La survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante et subir une chirurgie digestive semblent être des facteurs de risque de cholestase majeurs, par le jeûne, la nutrition parentérale et parfois l'antibiothérapie de longue durée qu'ils entraînent, mais aussi de façon indépendante, en provoquant une inflammation locale.

Le sepsis est particulièrement intriqué dans le développement de la cholestase liée à la nutrition parentérale. 7 études ont d'ailleurs identifié sa survenue comme un facteur de risque de cholestase en analyse univariée (19,20,72,73,76,78,79,81). Dans l'étude de Lee et al. et de Robinson et al., il apparaît même comme un facteur de risque indépendant en analyse multivariée. Si dans la première étude, l'auteur ne précisait pas l'OR, Robinson et al. estimaient que sa survenue multipliait le risque de développer une cholestase par 2,7 IC 95% (1,2-6) (20,59).

Curieusement, le sepsis n'était pas statistiquement associé à la survenue d'une cholestase dans les études de Jolin et al. et de Kim et al. (71,74). Les auteurs expliquaient ce surprenant résultat par le fait que la plupart des sepsis de leurs études étaient des sepsis à bactéries à gram positif comme *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis*. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, la libération d'endotoxines par les bactéries à gram négatif a une conséquence directe sur l'inhibition de l'excrétion biliaire par les hépatocytes. Cependant, les bactéries à gram positif pourraient entraîner également une cholestase par activation de la cascade inflammatoire cytokinique.

Kim et al. identifiaient le fait de recevoir une longue durée d'antibiothérapie comme un facteur de risque de cholestase indépendant avec un ORa de 4,5 IC 95% (4,4-4,6) (71). Le rôle de certains antibiotiques comme la Ceftriaxone dans la survenue de la cholestase est en effet admis (54). Cependant, Kim et al. ne précisait pas de quelle classe d'antibiothérapie il s'agissait dans leur étude et surtout, ils ne prenaient pas en compte le nombre de sepsis dans leur analyse multivariée. Il est difficile de déduire dans quelle mesure l'antibiothérapie est un facteur de risque à part entière.

Enfin, pour Lee et al. la prophylaxie par Fluconazole était aussi un facteur de risque indépendant de cholestase (56). Cette constatation était déjà décrite dans la littérature. L'étude de Aghai et al. parue en 2006, retrouvait en effet une incidence de cholestase plus importante chez les nouveau-nés prématurés de leur service depuis la mise en place d'une prophylaxie par fluconazole pendant 6 semaines (110).

Ainsi, une longue durée de nutrition parentérale, un retard de croissance intra-utérin, une entérocolite ulcéro-nécrosante, une chirurgie digestive, et la survenue de sepsis sont des facteurs de risque de cholestase. Un retard de croissance intra-utérin et une chirurgie

digestive sont retrouvés comme facteurs de risque indépendants après ajustement sur la durée de la nutrition parentérale dans une étude de haut niveau de preuve.

Les moyens de prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale étaient étudiés dans 17 articles de bons niveaux de preuve pour la plupart. 6 d'entre eux étaient de niveau 1 selon l'HAS (une méta-analyse et 5 essais comparatifs randomisés) ; 5 de niveau 2 (essais comparatifs non randomisés) ; 1 de niveau 3 (une étude cas-témoins) et 5 de niveau 4 (4 études rétrospectives et un essai comparatif comportant des biais importants).

Le rôle des différentes émulsions lipidiques dans la survenue de la cholestase était étudié dans 5 articles (une méta-analyse, une étude rétrospective, 3 essais comparatifs randomisés).

La récente méta-analyse de Kapoor analysait 4 essais randomisés (314 nouveau-nés) qui comparaient les nouvelles émulsions lipidiques (à base d'huile de poisson, d'olive et de triglycérides à chaîne moyenne) aux émulsions lipidiques à base de soja dans la survenue de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37SA (83). Elle ne retrouvait pas d'efficacité des nouvelles émulsions lipidiques par rapport à l'émulsion lipidique à base d'huile de soja, avec un ORa à 0,78 IC 95% (0,29-2,13).

La méta-analyse de Park s'élargissait en plus aux études qui évaluaient l'effet des huiles de poisson dans le traitement de la PNAC (100). Elle concluait que la supériorité des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson par rapport à celles à base d'huile de soja ou d'olive

venait du fait qu'elles peuvent guérir la PNAC ORa 6,14 IC 95% (2,27-16,6), mais non la prévenir OR 0,56 IC 95% (0,28-1,1).

Ces méta-analyses montrent avec un fort niveau de preuve l'absence de supériorité des huiles de poisson sur la prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale.

Ces études sont surtout réalisées aux Etats-Unis où l'Intralipid (100% huile de soja) (Baxter/Fresenius Kabi, Deerfield, Illinois) et le Liposyn II (50% huile de soja, 50% huile de carthame) (Hospira Inc, Lake Forest, Illinois) sont les seules émulsions approuvées. Dans la plupart des pays européens ou asiatiques, les émulsions lipidiques comme le SMOFlipid (30% huile de soja, 30% triglycérides à chaîne moyenne, 25% huile d'olive and 15% huile de poisson) (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) et l'Omegaven (100% huile de poisson) (Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) sont largement utilisées (102).

Le rôle préventif de l'acide ursodésoxycholique a été étudié dans 4 articles.

Dans l'étude rétrospective de Simic et al., les nouveau-nés traités par acide ursodésoxycholique avaient des valeurs de Bilirubine conjuguée plus basses que les nouveau-nés du groupe témoin (6,2 +/- 2,2 mg/dL vs 3,3 +/- 0,9 p<0,05). Cependant, la durée du jeûne et de la nutrition parentérale étaient plus courtes chez les nouveau-nés traités ce qui ne nous permettait pas de conclure à un bénéfice de ce traitement (99). Dans l'essai randomisé de Gokmen et al. le taux de γ GT était un peu plus bas chez les patients traités par acide ursodésoxycholique par rapport à ceux traités par placebo mais il s'agissait ici du critère de jugement secondaire de l'étude. De plus, les groupes étaient non comparables et le poids de naissance et l'âge gestationnel des nouveau-nés étaient plus

importants dans le groupe contrôle (89). L'essai contrôlé randomisé d'Arsanoglu et al. était un essai bien conduit de haut niveau de preuve (93). L'effet de l'acide ursodésoxycholique était évalué indirectement, par la baisse de l'excrétion des graisses dans les selles. L'excrétion de graisses dans les selles était plus faible dans le groupe traité par AUDC que dans le groupe placebo (46,2 et 42,2% vs 34,5 et 43,8%) mais ces résultats étaient non significatifs statistiquement. Enfin, Heubi et al. ne retrouvaient également aucun effet statistiquement significatif de l'acide ursodésoxycholique dans leur essai (98).

Ainsi, il n'y a pas d'évidence suffisante pour recommander l'AUDC en prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale.

La prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale par administration d'Erythromycine a été étudiée dans 3 articles.

Deux essais randomisés de forte puissance ont étudié la prévention de la PNAC par l'administration d'érythromycine en tant qu'agent prokinétique. L'essai de Ng PC et al. était un essai contrôlé randomisé de niveau de preuve 1 selon l'HAS réalisé sur 183 nouveau-nés prématurés (95). Les nouveau-nés prématurés traités par Erythromycine (débutée à J15, posologie 12,5mg/kg/6H pendant 14 jours), avaient une incidence de cholestase plus faible que les nouveau-nés sous placebo (18 NN/91 soit 21% vs 37/91 soit 41% ; $p=0,003$). L'essai comparatif de Ng YY n'était pas randomisé et l'incidence de la cholestase était un critère de jugement secondaire. Il retrouvait néanmoins aussi une baisse significative de l'incidence de la PNAC chez les nouveau-nés traités par Erythromycine (posologie 5 mg/kg/6H pendant 14 jours) (2/19, 10,5%) en comparaison avec le groupe contrôle (10/26, 38.5% ; $p<0,005$).

L'essai randomisé de Gokmen et al. ne permet pas de conclure sur le rôle préventif de l'Erythromycine puisque les marqueurs biologiques hépatiques représentaient le critère de jugement secondaire et que de nombreux biais de confusion étaient présents (89).

Ces études récentes et de bon niveau de preuve sont en faveur d'une possible prévention de l'intolérance alimentaire et donc indirectement de la cholestase chez les nouveau-nés prématurés sous nutrition parentérale par l'Erythromycine.

L'Erythromycine en tant qu'agent prokinétique a été étudié depuis plus de 20 ans. La méta-analyse Cochrane en 2008, incluait 10 essais comparatifs randomisés sur l'administration d'Erythromycine par voie orale ou intraveineuse à faible (3 à 12 mg/kg/jour) ou forte dose (> 12mg/kg/jour) chez les nouveau-nés prématurés présentant une intolérance alimentaire. Trois études étudiaient le rôle préventif de l'Erythromycine, sept études étudiaient son rôle thérapeutique. Cette méta-analyse ne retrouvait pas d'évidence assez importante pour recommander l'utilisation d'Erythromycine en prévention chez les nouveau-nés prématurés à risque d'intolérance digestive, faute de définition homogène de l'intolérance alimentaire et des critères de jugement dans les études incluses. Il avait été décrit cependant, que les études utilisant l'érythromycine à des doses plus élevées (40 à 50 mg/kg/jour) rapportaient d'avantage de bénéfices sur l'intolérance alimentaire (111). De même, l'étude récente de Ng PC, de bon niveau de preuve, est en faveur d'une possible prévention de l'intolérance alimentaire et indirectement, de la cholestase chez les nouveau-nés prématurés sous nutrition parentérale par l'administration d'Erythromycine à fortes doses (12,5 mg/kg/6H).

Les six études de la méta-analyse Cochrane en 2008 qui jugeaient les effets secondaires liés à l'utilisation d'Erythromycine n'en trouvaient pas d'avantage dans le groupe traité par Erythromycine que dans celui traité par placebo. Une étude notamment ne rapportait pas de

différence dans la durée de l'intervalle QT entre les 2 groupes (médiane de 0,36 ms (0,35 à 0,4) vs 0,38 ms (0,35 à 0,38), $p = \text{NS}$) (112). Aucun cas de sténose du pylore n'a été décrit dans la totalité des études.

D'autres techniques de prévention ont été proposées avec un intérêt limité.

L'administration de cholécystokinine (à 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x2/j) n'a pas la preuve de son efficacité dans un essai randomisé contrôlé en double aveugle multicentrique de haut niveau de preuve, en 2005, par Teitelbaum et al. (96).

La cyclisation des acides aminés (par une perfusion sur 20 heures au lieu de 24) n'a pas montré de diminution de l'incidence de la cholestase dans l'essai randomisé réalisé par Salvador et al. (90).

La cyclisation de la nutrition parentérale est une option souvent évoquée mais peu d'études ont été risquées chez les nouveau-nés prématurés. Dans notre revue, seule la cyclisation des acides aminés a été testée. Une étude rétrospective sur la cyclisation de la nutrition parentérale sur 20 heures a été réalisée en 2009 sur des nourrissons avec un laparoschisis (113). Après régression logistique, le groupe qui recevait une nutrition parentérale discontinuée avait moins tendance à développer une cholestase mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Nous n'avons retrouvé aucune étude testant une cyclisation des lipides chez les nouveau-nés prématurés. Cela rejoint les recommandations de l'EPGSAHN sur le sujet.

Les moyens de traitement étaient étudiés dans 8 articles. Il s'agissait d'une méta-analyse et d'un essai contrôlé randomisé de niveau 1, d'un essai prospectif non randomisé de niveau 2, et de 5 études rétrospectives de niveau 4 selon l'HAS.

Les publications qui étudiaient les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson étaient à haut niveau de preuve (une méta-analyse, un essai comparatif randomisé et une étude de cohorte prospective) et montraient une capacité des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson à améliorer la cholestase. Nous avons vu plus haut que la méta-analyse de Park analysait trois études (93 nouveau-nés) qui comparaient les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson par rapport à celles à base d'huile de soja ou d'olive dans le traitement de la cholestase liée à la nutrition parentérale. Elle concluait à la supériorité des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson ORa 6,14 IC 95% (2,27-16,6) (100).

Les travaux qui testaient l'acide ursodésoxycholique étaient cinq études rétrospectives de faible niveau de preuve.

Celle de Chen et al. en 2004 comparait 18 nouveau-nés prématurés avec une cholestase liée à la nutrition parentérale traités par acide ursodésoxycholique (10 à 30 mg/kg/j) à 12 nouveau-nés avec une cholestase non traités. La cholestase était de plus courte durée dans le groupe traité que dans le groupe témoin (62,8 jours +/-10,7 vs 92,4+/-8,8 jours, p=0,006) (109).

Dans une étude rétrospective en 1999, Levine et al. retrouvaient sur 6 nouveau-nés prématurés, une diminution de la bilirubinémie d'une façon précoce après 2 semaines de traitement par acide ursodésoxycholique (posologie comprise entre 15 et 30 mg/kg/j) chez tous les nouveau-nés.

Ces 2 études étaient des études de faible niveau de preuve par leur caractère rétrospectif et de faible puissance par leurs petits échantillons ne nous permettant pas d'extrapoler leurs conclusions.

Al-Hathol et al., en 2006, montraient que le traitement par AUDC (prescrit à 15 à 20 mg/kg/j jusqu'à normalisation des paramètres biologiques, instauré dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la nutrition parentérale), chez les nouveau-nés avec une cholestase réfractaire, était associé à une réduction significative de la bilirubine directe et totale ($p=0,0001$) et des ASAT ($p=0,001$). Cependant, il s'agissait d'une étude de faible niveau de preuve et sans groupe contrôle (105).

Tufano et al., dans une étude rétrospective en 2009, ne retrouvaient au contraire aucune différence entre les valeurs biologiques des patients traités par AUDC des patients témoins (104).

Une étude plus large et plus récente réalisée par Thibault ne démontrait également aucun effet bénéfique de l'AUDC sur la cholestase. La durée de la cholestase était même plus importante chez les nouveau-nés traités que chez les nouveau-nés témoins (79 j vs 50 j, $p=0,001$). Cependant, les nouveau-nés dans le groupe traité étaient significativement plus prématurés, ce qui limitait les conclusions de cette étude (103).

Ainsi, nous n'avons pas dans la littérature d'étude de fort niveau de preuve étudiant le rôle thérapeutique de l'acide ursodésoxycholique dans la cholestase du nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale. En revanche, toutes les études s'accordent à dire que l'acide ursodésoxycholique est bien toléré.

Enquête de pratiques. Nous avons ensuite réalisé une enquête de prise en charge auprès des pédiatres qui travaillent dans les services de néonatalogie adossés aux maternités de type 3. Sur les 67 services français contactés, nous obtenus une réponse pour 55 centres soit 82%. Plusieurs médecins par centre (de un à quatre) ont pu répondre. Ce taux de réponse est très satisfaisant et assez représentatif du territoire français.

Il s'agissait d'une enquête descriptive observationnelle comprenant 13 questions fermées après une question d'identification. Ce type d'étude comporte de nombreux biais. Le caractère nominatif peut par exemple entraîner un effet Hawthorne (effet « examinateur »).

Nous avons prévu initialement d'analyser une réponse par centre. Cependant, les réponses entre les médecins d'un même service étaient le plus souvent trop hétérogènes, illustrant l'absence de protocole en vigueur dans de nombreux services. Nous avons ainsi préféré étudier chaque réponse de manière individuelle ce qui peut néanmoins avoir pour conséquence un effet centre.

La cholestase du nouveau-né prématuré semble bien connue par les médecins interrogés.

Concernant les pratiques de prévention, ils ont une attitude globalement homogène. Ils mettent en place une nutrition entérale minimale et prescrivent une dose maximale de

lipides intra-veineux de 3 g/kg/j. Ces pratiques correspondent aux recommandations de l'EPGAHN. Ils n'utilisent ni l'AUDC, ni l'Erythromycine. On retrouve cependant une prescription de cyclisation des lipides en prévention chez 20% des médecins interrogés malgré le manque d'évidence retrouvé dans la littérature.

Les facteurs de risque de cholestase semblent bien identifiés par les médecins qui ont répondu à notre enquête. La moitié d'entre eux effectuent un dépistage de la cholestase systématique chez un nouveau-né prématuré qui reçoit deux semaines de nutrition parentérale.

Quand ils ne réalisent pas de dépistage systématique, celui-ci est réalisé selon les facteurs de risque identifiés dans la littérature : nutrition parentérale de longue durée (85%), nouveau-né ayant subi une chirurgie digestive (80%), une entérocolite ulcéro-nécrosante (52%) ou atteint de RCIU (47,5%). Le mode de déclaration a toutefois des limites et la formulation de la question peut induire des réponses positives alors que ce n'est pas le cas en pratique.

La définition biologique de la cholestase n'est pas identique pour l'ensemble des médecins interrogés. Si devant une augmentation de la bilirubine conjuguée, 97,5% d'entre eux posent le diagnostic de cholestase, celui-ci est moins évident devant une augmentation des γ GT où la moitié d'entre eux le posent. Cela correspond à une définition peu évidente de cette pathologie sur le plan biologique et au peu de spécificité des tests biologiques utilisés.

La prescription d'examen complémentaires ne fait également pas consensus puisque la moitié des médecins réalisent une échographie systématique chez un prématuré sous nutrition parentérale depuis 2 semaines présentant une cholestase.

Dans une récente mise au point, K. Satrom et G. Gourley proposent dans ce cas précis, de ne faire des examens étiologiques supplémentaires que dans un deuxième temps, si la cholestase ne disparaît pas à la reprise d'une nutrition entérale et à l'arrêt de la nutrition parentérale (17). Nous n'avons pas retrouvé d'autre recommandation dans la littérature.

Malgré le faible niveau de preuve dans la littérature en faveur de l'AUDC, l'attitude des médecins interrogés est univoque. 90% d'entre eux mettent en place un traitement par acide ursodésoxycholique et le suspendent lors de la normalisation du bilan biologique. En revanche, les posologies prescrites sont bien moins uniformes puisqu'elles varient de 5 mg/kg/jour à 600 mg/m²/jour. Cela s'explique sans doute par le peu d'études pédiatriques de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, encore plus rares dans la population des nouveau-nés prématurés.

Nous avons contacté les services qui répondaient posséder un protocole de prise en charge de la cholestase du prématuré à la question 14 afin de l'analyser. Les protocoles récupérés s'intéressaient au traitement mais ne mentionnaient pas la prise en charge préventive de la cholestase, le dépistage, la définition précise retenue ni le suivi.

Proposition de prise en charge. Nous avons enfin tenté de proposer une prise en charge de la cholestase des nouveau-nés prématurés en croisant les résultats de la revue de la littérature et ceux de notre enquête.

- Physiopathologie

La première notion à connaître pour assurer une prise en charge optimale de la cholestase du nouveau-né prématuré est son étiologie multifactorielle.

➔ Une nutrition entérale précoce, une nutrition parentérale la plus courte possible, une prévention des infections nosocomiales et un usage approprié des antibiotiques sont les stratégies de base de la prévention de la cholestase et doivent être utilisées chez tout nouveau-né prématuré.

- Facteurs de risque et dépistage

➔ Il apparaît important de dépister les nouveau-nés grands prématurés qui reçoivent une nutrition parentérale de plus de 2 semaines avec les facteurs de risque suivants :

- Petit poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel,
- Restriction de croissance intra-utérine,
- Longue durée de nutrition parentérale (plus de 30 jours),
- Entérocolite ulcéro-nécrosante ou chirurgie digestive,
- Sepsis.

- Prévention

➔ Absence d'efficacité du traitement préventif par acide ursodésoxycholique.

➔ Absence d'efficacité prouvée des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson.

➔ Intérêt potentiel du traitement préventif par Erythromycine à partir du 14^{ème} jour de vie mais avec des réserves sur la tolérance et l'innocuité d'une telle antibiothérapie ; il faudrait évaluer ce médicament dans un groupe à risque.

➔ Absence de preuve d'efficacité de la cyclisation de la nutrition parentérale et encore moins de celle des lipides qui n'a été l'objet d'aucune étude et qui doit être testée avec précaution chez les nouveau-nés prématurés à risque d'hypoglycémie (17).

- Diagnostic

➔ Une bilirubine conjuguée élevée au-dessus de 34 $\mu\text{mol/L}$ (ou de 2 mg/dL).

➔ Une association de PAL élevées et de γGT élevées (au moins de 150 UI/L chez le nouveau-né prématuré) semble être spécifique de cholestase.

Lors d'une cholestase biologique chez un nouveau-né prématuré sous nutrition parentérale depuis au moins 2 semaines, il peut se discuter l'échographie systématique pour éliminer une atrésie des voies biliaires.

➔ On peut proposer, chez un nouveau-né prématuré qui a reçu au moins 2 semaines de nutrition parentérale, de ne réaliser une échographie hépatique que dans un deuxième temps, si la cholestase ne disparaît pas à la reprise d'une nutrition entérale et à l'arrêt de la nutrition parentérale, ou si la cholestase est majeure (bilirubine conjuguée > 10 mg/dL).

- Traitement spécifique

Les stratégies thérapeutiques sont limitées.

→ L'utilisation d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson est le traitement de la cholestase qui a le plus d'évidence dans la littérature.

→ Nous n'avons pas dans la littérature de preuve de l'efficacité du traitement par l'acide ursodésoxycholique, mais devant son mécanisme d'action hépato-protecteur démontré chez les enfants sous nutrition parentérale et son excellente tolérance, il peut être facilement proposé à une posologie de 20 mg/kg/j. On pourrait monter jusqu'à 600 mg/m² devant une cholestase majeure (bilirubine conjuguée > 10 mg/dL) ou qui ne s'améliorerait pas à l'arrêt de la nutrition parentérale.

- Suivi

Peu de données concernant le suivi sont disponibles dans la littérature.

→ On peut proposer, en se fiant aux pratiques des médecins français, de faire un bilan biologique de suivi toutes les une à deux semaines selon la valeur des perturbations biologiques.

CONCLUSION

La problématique de la cholestase liée à la nutrition parentérale prolongée chez le nouveau-né prématuré est fréquente et associée à une importante morbidité. Sa prise en charge est pourtant peu protocolisée.

Les pratiques de prise en charge en France montrent une préoccupation de l'ensemble des équipes pour cette problématique même si elles apparaissent hétérogènes.

Cette pathologie a une origine plurifactorielle. Les stratégies de prévention reposent essentiellement sur la nutrition entérale précoce et rapide ainsi qu'une prévention des sepsis et un usage raisonnable de l'antibiothérapie.

La définition biologique de la cholestase est peu évidente et les tests biologiques utilisés sont peu spécifiques.

On peut recommander un dépistage selon des critères de risque reconnaissables (nouveau-né grand prématuré recevant une nutrition parentérale pendant plus de 2 semaines associée à un RCIU, une ECUN ou une chirurgie digestive).

Le traitement de cette pathologie repose essentiellement sur l'utilisation des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson. L'acide ursodésoxycholique reste un traitement bien toléré mais avec un niveau de preuve insuffisant dans cette indication.

La mise en place de protocoles de service et, à l'échelle nationale, de recommandations de sociétés savantes permettraient d'harmoniser les pratiques. Mais pour le moment, peu d'études de haut niveau de preuve sont disponibles dans la littérature pour rédiger ces lignes de conduite.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ehrenkranz RA. Nutrition, growth and clinical outcomes. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:11–26.
2. Uberos J, Lardon-Fernandez M, Machado-Casas I, Molina-Oya M, Narbona-Lopez E. Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr.* 2014 Nov 19;
3. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med.* 2011;11:7.
4. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2015 Oct;104(10):974–86.
5. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet Lond Engl.* 1990 Jun 23;335(8704):1477–81.
6. Janakan G, Ellis H. Dr Thomas Aitchison Latta (c1796-1833): pioneer of intravenous fluid replacement in the treatment of cholera. *J Med Biogr.* 2013 May;21(2):70–4.
7. Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA.* 1968 Mar 4;203(10):860–4.
8. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1971 Jan;78(1):180–1.
9. Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible? *J Pediatr.* 1975 Feb;86(2):264–9.
10. Lacaille F. [Neonatal cholestasis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2016 Mar;23(3):309–16.
11. Lacaille F, Lachaux A. *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.* Doin; 2010. 456 p.
12. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2016 Mar;48(3):215–22.
13. Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 1981 Mar;105(3):152–6.
14. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, Zelterman D, Reyes-Múgica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2004 Oct;7(5):425–32.

15. Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol.* 2012 Jun;43(6):826–33.
16. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014 juin;38(3):263–7.
17. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol.* 2016 Jun;43(2):355–73.
18. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jan;38(1):70–85.
19. Veenstra M, Danielson L, Brownie E, Saba M, Natarajan G, Klein M. Enteral nutrition and total parenteral nutrition components in the course of total parenteral nutrition-associated cholestasis in neonatal necrotizing enterocolitis. *Surgery.* 2014 Sep;156(3):578–83.
20. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):59–62.
21. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007 May;27(5):284–90.
22. Knight JA, Haymond RE. gamma-Glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease. *Clin Chem.* 1981 Jan;27(1):48–51.
23. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem.* 2002 Jan;39(Pt 1):22–5.
24. D’Apolito O, Pianese P, Salvia G, Campanozzi A, Pettoello-Mantovani M, Dello Russo A, et al. Plasma levels of conjugated bile acids in newborns after a short period of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Oct;34(5):538–41.
25. Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don’t know. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1990 Jan 15;186(2):133–50.
26. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use... alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012 Aug;97(4):157–63.
27. Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, Beken S, Turkyilmaz C, Pasaoglu H, et al. Analysis of serum γ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jan;58(1):99–101.
28. Jawaheer G, Pierro A, Lloyd DA, Shaw NJ. Gall bladder contractility in neonates: effects of parenteral and enteral feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 May;72(3):F200–202.

29. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S70-77.
30. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and "minimal enteral feeding." *Acta Paediatr Scand*. 1986 Sep;75(5):719-23.
31. Greenberg GR, Wolman SL, Christofides ND, Bloom SR, Jeejeebhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in humans. *Gastroenterology*. 1981 May;80(5 pt 1):988-93.
32. Hillaire S, Valla D. Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1996 Jun 7;3(5):377-83.
33. Green RM, Whiting JF, Rosenbluth AB, Beier D, Gollan JL. Interleukin-6 inhibits hepatocyte taurocholate uptake and sodium-potassium-adenosinetriphosphatase activity. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1994 Dec 1;267(6):G1094-100.
34. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. 2010 May;30(2):186-94.
35. Freund HR, Muggia-Sullam M, LaFrance R, Enrione EB, Popp MB, Bjornson HS. A possible beneficial effect of metronidazole in reducing TPN-associated liver function derangements. *J Surg Res*. 1985 Apr;38(4):356-63.
36. Lichtman SN, Keku J, Schwab JH, Sartor RB. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):513-9.
37. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;4(5):277-87.
38. CHOLESTASE TRANSITOIRE DE L'ENFANT [Internet]. [cited 2016 May 23]. Available from: <http://www.nutrition.be/cholestaseTPN.htm>
39. Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr*. 1980 May;96(5):893-7.
40. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007 Dec;31(6):487-90.
41. Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Mar;40(3):335-41.
42. La Scala GC, Le Coultre C, Roche BG, Bugmann P, Belli DC. The addition of lipids increases the total parenteral nutrition-associated cholestasis in the rat. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir*. 1993 Aug;3(4):224-7.

43. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000 Dec;24(6):345–50.
44. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1998 Jan;14(1):158–64.
45. Weinberger B, Watorek K, Strauss R, Witz G, Hiatt M, Hegyi T. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants. *Crit Care Lond Engl.* 2002 Dec;6(6):521–5.
46. Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: the role of aluminum. *Nutr Rev.* 2003 Sep;61(9):306–10.
47. Klein GL, Berquist WE, Ament ME, Coburn JW, Miller NL, Alfrey AC. Hepatic aluminum accumulation in children on total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984 Nov;3(5):740–3.
48. Klein GL, Sedman AB, Heyman MB, Marathe G, Battifora HA, Worrall JL, et al. Hepatic abnormalities associated with aluminum loading in piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Jun;11(3):293–7.
49. Klein GL, Heyman MB, Lee TC, Miller NL, Marathe G, Gourley WK, et al. Aluminum-associated hepatobiliary dysfunction in rats: relationships to dosage and duration of exposure. *Pediatr Res.* 1988 Mar;23(3):275–8.
50. Moreno A, Domínguez C, Ballabriga A. Aluminum in the neonate related to parenteral nutrition. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1994 Jan;83(1):25–9.
51. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet Lond Engl.* 1996 May 4;347(9010):1218–21.
52. DeMauro SB, Kilpatrick LE, Gerdes JS, Abbasi S. Early inflammatory markers for prediction of cholestasis in very-low-birth-weight infants. *Neonatology.* 2012;102(3):229–34.
53. Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg.* 2013 Nov;22(4):185–9.
54. Peker E, Cagan E, Dogan M. Ceftriaxone-induced toxic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 7;15(21):2669–71.
55. Viña J, Vento M, García-Sala F, Puertes IR, Gascó E, Sastre J, et al. L-cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature infants due to cystathionase deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1995 May;61(5):1067–9.
56. Guertin F, Roy CC, Lepage G, Perea A, Giguère R, Yousef I, et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991 Jun;15(3):247–51.

57. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):565–80.
58. Mangalat N, Bell C, Graves A, Imseis EM. Natural history of conjugated bilirubin trajectory in neonates following parenteral nutrition cessation. *BMC Pediatr*. 2014;14:298.
59. Lee HH, Jung JM, Nam S-H, Lim G, Chung ML. Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2016 Jul;105(7):e313-319.
60. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010 Feb;34(1):32–7.
61. Lacaille F. [Bile acids and their therapeutic use in children]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 1995 Dec;2(12):1200–8.
62. El-Rifai N, Gottrand F. [Role of ursodeoxycholic acid in pediatric cholestatic disease]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2004 Oct;28(10 Pt 1):852–9.
63. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Sep;113(3):884–90.
64. El-Rifai N, Gottrand F. Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestases de l'enfant. /data/revues/03998320/00280010/852/ [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2016 May 29]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/99762>
65. Nittono H, Tokita A, Hayashi M, Watanabe T, Obinata K, Nakatsu N, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie*. 1989;43(1):37–41.
66. Clerici C, Gentili G, Dozzini G, Distrutti E, Solinas A, Vedovelli A, et al. [Chronic therapy with ursodeoxycholic acid in a child with Alagille syndrome]. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr*. 1993 Oct;15(5):521–3.
67. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 1998 Jan;27(1):166–74.
68. Duerksen DR, Van Aerde JE, Gramlich L, Meddings JB, Chan G, Thomson AB, et al. Intravenous ursodeoxycholic acid reduces cholestasis in parenterally fed newborn piglets. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1111–7.
69. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):716–9.

70. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1984 Feb;27(2):95–131.
71. Kim A-Y, Lim R-K, Han Y-M, Park K-H, Byun S-Y. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016 Mar;19(1):61–70.
72. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryami H, et al. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 May;15(2):e234-240.
73. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2014 Oct;20(5):293–6.
74. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-Rivera C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:163632.
75. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Kim NH, Park KI, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2013 Jul;54(4):839–44.
76. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Nov;55(5):592–8.
77. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2012 Jun;54(3):434–6.
78. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):575–9.
79. 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 Oct;50(5):202–7.
80. Baserga MC, Sola A. Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2004 Aug;24(8):476–81.
81. Wu TJ, Teng RJ, Yau KI. Risk factors of cholestasis in very low-birth-weight infants. *Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi J Zhonghua Minguo Xiao Er Ke Yi Xue Hui*. 1996 Aug;37(4):278–82.
82. Etat_des_lieux_Niveau_Preuve_Gradation - etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 17]. Available

from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

83. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD009172.
84. Teng J, Arnell H, Bohlin K, Nemeth A, Fischler B. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun;60(6):702–7.
85. Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek*. 2014 Apr;142(3–4):184–8.
86. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkała J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Aug;38(6):711–6.
87. Savini S, D’Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Aug;98(2):312–8.
88. Ozlü F, Yapıcıoğlu PH, Mer K, Satar M, Narlı N, Sertdemir Y. The effect of two different parenteral nutrition regimens on parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013 May;26(7):724–7.
89. Gokmen T, Oguz SS, Bozdog S, Erdevi O, Uras N, Dilmen U. A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2012 Feb;32(2):123–8.
90. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012 Aug;161(2):229–233.e1.
91. Ng Y-Y, Su P-H, Chen J-Y, Quek Y-W, Hu J-M, Lee I-C, et al. Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance. *Pediatr Neonatol*. 2012 Feb;53(1):34–40.
92. Skouroliaou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadou M, et al. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enteral Nutr*. 2012 Dec;27(6):817–24.
93. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel H-D, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Feb;46(2):228–31.

94. Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr*. 2008 Feb;167(2):197–202.
95. Ng PC, Lee CH, Wong SPS, Lam HS, Liu FYB, So KW, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1726–39.
96. Teitelbaum DH, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Yu S, et al. Use of cholecystikinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1332–40.
97. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005 Oct;29(5):337-343-344.
98. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KDR, Squires R, Couser R, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):237–42.
99. Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek*. 2014 Apr;142(3–4):184–8.
100. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim S-N. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2015 Feb;145(2):277–83.
101. Lam HS, Tam YH, Poon TCW, Cheung HM, Yu X, Chan BPL, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology*. 2014;105(4):290–6.
102. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):793–798.e1.
103. Thibault M, McMahon J, Faubert G, Charbonneau J, Malo J, Ferreira E, et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2014 Jan;19(1):42–8.
104. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2009 Nov;98(11):1756–61.
105. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J*. 2006 Feb;47(2):147–51.

106. Chen C-Y, Tsao P-N, Chen H-L, Chou H-C, Hsieh W-S, Chang M-H. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):317–21.
107. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 1999 Aug;12(4):549–53.
108. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2014 Jan;5(1):65–70.
109. Chen C-Y, Tsao P-N, Chen H-L, Chou H-C, Hsieh W-S, Chang M-H. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):317–21.
110. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA, Amendolia B, Longo D, Kemble N, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2006 Sep;26(9):550–5.
111. Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2016 Sep 15]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001815.pub2>
112. Ng PC, So KW, Fung KS, Lee CH, Fok TF, Wong E, et al. Randomised controlled study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 May;84(3):F177-182.
113. Jensen AR, Goldin AB, Koopmeiners JS, Stevens J, Waldhausen JHT, Kim SS. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2009 Jan;44(1):183–9.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des maternités de niveau 3 françaises contactées pour notre enquête et des réponses obtenues.

Région	Ville	Hôpital	Nombre de réponses
ALSACE	Mulhouse	CH Mulhouse	1
	Strasbourg	CHU Hautepierre	2
AQUITAINE	Bordeaux	CHU Pellegrin	2
	Pau	CH Pau	1
	Bayonne	CH Côte Basque	1
AUVERGNE	Clermont-Ferrand	CHU CF Estaing	1
BASSE-NORMANDIE	Caen	CHU Caen	0
	Cherbourg	CH du Cotentin	1
BOURGOGNE	Dijon	CHU Dijon	1
BRETAGNE	St Brieuc	CH St Brieuc	1
	Brest	Hôpital Morvan	1
	Rennes	CHU Rennes	1
	Vannes	Hôpital Chubert	1
CENTRE	Tours	CHU Bretonneau	1
	Orléans	CHR Orléans	4
CHAMPAGNE ARDENNE	Troyes	CH Troyes	1
	Reims	CHU Maison Blanche	2
FRANCHE-COMTE	Besançon	CHU Besançon	0
HAUTE-NORMANDIE	Rouen	CHU Charles Nicolle	2
	Le Havre	CH Le Havre	1
ÎLE DE FRANCE	Paris	Hôpital Necker	1
	Paris	Hôpital Trousseau	1
	Paris	Hôpital Robert Debré	2
	Paris	Port Royal	1
	Meaux	CH de Meaux	0
	Poissy	Hôpital Poissy / St Germain en Laye	0
	Corbeil-Essonnes	Hôpital Sud Francilien	1
Clamart	Hôpital Antoine Béclere	0	
Colombes	Hôpital Louis Mourier	1	
Montreuil	Hôpital André Grégoire	1	
St Denis	Hôpital Delafontaine	0	

	Créteil	CHI	1
	Kremlin Bicêtre	Hôpital Bicêtre	1
	Argenteuil	Hôpital Victor Dupouy	1
	Pontoise	Hôpital René Dubos	0
LANGUEDOC ROUSSILLON	Nîmes	CHU Caremeau	1
	Montpellier	CHU Arnaud de Villeneuve	1
	Perpignan	CH St Jean	2
LIMOUSIN	Limoges	CHU HME	1
LORRAINE	Nancy	CHU Maternité Régionale Adolphe Pinard	1
MIDI PYRENEES	Toulouse	CHU Paule de Viguier	1
NORD PAS DE CALAIS	Lille	CHU Jeanne de Flandre	3
	Valenciennes	CH Valenciennes	2
	Calais	CH Calais	2
	Arras	CH d'Arras	1
	Lens	CH Lens	0
PAYS DE LOIRE	Nantes	CHU Hôtel Dieu	3
	Angers	CHU Angers	2
	Le mans	CH Le Mans	1
PICARDIE	Amiens	CHU d'Amiens	3
	Creil		0
POITOU CHARENTES	Poitiers	CHU Poitiers	2
PROVENCE ALPES CÔTE D'AZUR MONACO	Nice	CHU Archet 2	0
	Marseille	APHM – Hôpital de la Conception	4
	Marseille	APHM – Hôpital Nord	3
RHÔNE ALPES	Grenoble	CHU Michallon	1
	St Etienne	CHU de St Etienne	3
	Lyon – Bron	CHU HCL - HFME	1
	Lyon	CHU HCL - Croix-Rousse	1
	Chambéry	CH Chambéry	1
NOUVELLE CALEDONIE	Nouméa	CHT Nouméa	1
REUNION	Saint Pierre	CHU St Pierre	0
	Saint Denis	CHU - Félix Guyon	2
MARTINIQUE	Fort de France	CHU	0
GUYANNE	Cayenne	Andrée Rosemon	1
GUADELOUPE	Pointe à Pitre	CHU Pointe à Pitre	1
MAYOTTE	Mamoudzou	CHM	1
TOTAL		67	82

Annexe 2 : Questionnaire envoyé aux médecins des services de néonatalogies adossés aux maternités de type 3.

Question 1.

Merci de nous indiquer votre nom et votre centre hospitalier :

- a. Nom :
- b. Centre hospitalier :

Question 2.

Mettez-vous en place des mesures de prévention de la cholestase chez les nouveau-nés grands prématurés qui recevront au moins 2 semaines de nutrition parentérale ?

- a. Traitement préventif par Acide ursodésoxycholique
- b. Traitement préventif par Erythromycine
- c. Nutrition entérale minimale précoce
- d. Cyclisation des lipides
- e. Dose maximale de lipides IV de 3g/kg/j
- f. Non, Aucune
- g. Autre (veuillez précisez)

Question 3.

Faites vous un dépistage SYSTEMATIQUE de la cholestase chez les nouveau-nés grands prématurés de moins de 32SA qui ont reçu au moins 2 semaines de nutrition parentérale ?

- a. OUI
- b. NON

Question 4. Uniquement si la réponse est NON à la question 2.

Quels facteurs de risque vont vous faire réaliser un bilan de dépistage de cholestase ?

- a. Âge gestationnel de moins de 28 SA
- b. RCIU
- c. Sexe masculin
- d. Durée de la NP de plus de 30 jours
- e. Chirurgie digestive et jeûne prolongé
- f. ECUN

- g. Sepsis
- h. Autre (veuillez précisez)

Question 5.

Quels tests diagnostics demandez-vous pour dépister une cholestase ?

- a. Bilirubine conjuguée
- b. Transaminases
- c. Phosphatases alcalines
- d. Gamma Glutamyl Transpeptidases
- e. Acides biliaires

Commentaires éventuels :

Question 6.

Sur quels critères posez-vous le diagnostic de cholestase chez le prématuré?

- a. Augmentation de la bilirubine conjuguée
- b. Cytolyse
- c. Augmentation des Phosphatases alcalines
- d. Augmentation des Gamma Glutamyl Transpeptidases
- e. Augmentation des acides biliaires

Commentaires éventuels :

Question 7.

Posez-vous le diagnostic de cholestase chez le prématuré si les phosphatases alcalines sont augmentées (>400UI/L), les γ GT sont augmentées (>60UI/L) mais si la bilirubine conjuguée est normale (<5 μ mol/L)?

- a. OUI
- b. NON

Commentaires éventuels :

Question 8.

Demandez-vous une échographie hépatique systématique pour éliminer une lithiase devant une cholestase chez un prématuré qui a reçu au moins 2 semaines de NP ?

- a. OUI
- b. NON

Commentaires éventuels :

Question 9.

Instaurez-vous un traitement par acide ursodésoxycholique en cas de cholestase chez le nouveau-né prématuré?

- a. Oui
- b. Non

Commentaires éventuels :

Question 10. Uniquement si la réponse est OUI à la question 9.

Comment prescrivez-vous l'acide ursodésoxycholique?

(... mg/kg/jour ; en ... fois/jour)

Question 11. Uniquement si la réponse est OUI à la question 9.

Combien de temps traitez-vous une cholestase par acide ursodésoxycholique?

- a. 15 jours
- b. Un mois
- c. Jusqu'à normalisation du bilan biologique
- d. Autre (veuillez préciser)

Question 12. Uniquement si la réponse est OUI à la question 9.

Utilisez-vous la forme sirop URSOFALK[®] ?

- a. OUI
- b. NON

Question 13.

Faites-vous un suivi si vous posez le diagnostic de cholestase chez le nouveau-né prématuré ?

- a. Biologique
 - a. NON
 - b. Toutes les semaines
 - c. Toutes les 2 semaines
 - d. Tous les mois
- b. Echographique
 - a. NON
 - b. Toutes les semaines
 - c. Toutes les 2 semaines
 - d. Tous les mois

Question 14.

Votre service dispose-t-il d'un protocole de traitement de la cholestase chez le nouveau-né prématuré ?

- a. OUI
- b. NON

Commentaires éventuels :

Annexe 3 : Mail accompagnant le questionnaire.

Bonjour,

Nous réalisons actuellement un travail sur la cholestase liée à la nutrition parentérale du nouveau-né grand prématuré.

Nous aimerions, afin d'établir un protocole de prise en charge, connaître vos habitudes de prévention, diagnostic et traitement de la cholestase du nouveau-né grand prématuré.

Nous avons réalisé une enquête qui s'adresse aux services de néonatalogie de niveau 3 français.

Ce travail s'intègre dans le cadre d'une thèse.

Voici le lien pour répondre au questionnaire. Le temps nécessaire pour le remplir est d'environ 5 minutes.

<https://fr.surveymonkey.com/r/8NXZFRZ>

Merci d'avance de votre participation.

Inès COULOUGNON interne et Dr Olivier TANDONNET
Service de Néonatalogie

CHU de BORDEAUX

Annexe 4 : Articles s'intéressant aux facteurs de risques et à l'incidence de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés.

Titre	Auteur	Année	Journal	Objectif principal	Méthode / Niveau de preuve	Définition cholestase	Inci-dence	Résultats/Facteurs de risque
<p>Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants.</p>	<p>Lee HH Pusan, Korea.</p>	<p>2016</p>	<p>Acta Paediatrica (Oslo, Norway).</p>	<p>Déterminer l'incidence et les facteurs de risque (FR) de cholestase liée à la nutrition parentérale (PNAC) chez les nouveau-nés (NN) de poids de naissance (PN) <1000 g.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique entre 03/2010 et 04/2015.</p> <p>114 NN inclus.</p> <p>Critères d'inclusion : PN <1000 g, NP >2 semaines et survie >4 semaines.</p> <p>PNAC définie par une cholestase associée à une NP >2 semaines après exclusion des autres causes de cholestase.</p> <p>Comparaison des NN avec une PNAC aux NN indemnes.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4.</u></p>	<p>Bilirubine directe (BD) >2 mg/dL.</p>	<p>41/114 (36%)</p>	<p>En analyse multivariée, le petit PN, le nombre de sepsis, l'ECUN, la prophylaxie par Fluconazole, la durée de la NP et la durée d'hospitalisation apparaissent comme des FR indépendants de PNAC (ORa non cités, p <0,05).</p> <p>En analyse univariée, le type de solution d'acides aminés est associé au développement d'une PNAC (La solution TrophAmine, plus riche en Taurine que a solution Primène, est utilisée chez 27% des NN du groupe contrôle et 9,8% des NN avec une PNAC), pas de différence retrouvée pour le type de solution de lipides (Intralipid vs SMOF lipid).</p> <p><i>Diagnostic de PNAC posé à 23,6+/-17,9 jours ; pic de BD à 74,5+/-47,5 jours, normalisation à 106,6+/-43,1 jours. Augmentation des ASAT</i></p>

							<p>à 29,6+/-18,3 jours, pic à 77,7+/-46,7 jours. Augmentation des ALAT à 48,2+/-19,5 jours, pic à 89,9+/-51,1 jours.</p> <p><i>La PNAC, sans être une cause directe de décès, apparaît comme un FR indépendant de mortalité en analyse multivariée (ORa non cité, p < 0,05). L'Ora de mortalité des NN sans PNAC était de 0,2 (IC non cités).</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude avec possibles biais de prise en charge, échantillon de petite taille et faible puissance.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience.</p>	<p>Kim AY Yongsan, Korea.</p>	<p>2016</p>	<p>Pediatric Gastroenterology, hepatology and nutrition .</p>	<p>Déterminer les facteurs de risque de cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés de poids de naissance (PN) <1500 g.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique entre 07/09 et 12/13.</p> <p>187 NN inclus.</p> <p>Critères d'inclusion : PN <1500 g, NP >2 semaines.</p> <p>PNAC définie par une cholestase associée à une NP >2 semaines après exclusion des autres causes de cholestase (<i>élimination des causes infectieuses, α1 anti-trypsine et causes chirurgicales</i>).</p> <p><i>En cas de PNAC, administration d'AUDC (15 mg/kg/j, jusqu'à ce que la BD soit <2 mg/dL).</i></p> <p>Comparaison des NN avec une PNAC aux NN indemnes.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4.</u></p>	<p>Bilirubine directe >2 mg/dL.</p>	<p>46/187 (25%)</p>	<p>L'AG et le PN des NN étaient plus faibles dans le groupe avec une PNAC.</p> <p>Après ajustement sur l'AG et le PN, la durée d'antibiothérapie (médiane, 27 jours +/-20 vs 14 +/-16), la durée de la NP (55 jours +/-24 vs 29 +/- 16), la durée d'acides aminés IV (55 jours +/-24 vs 29 +/- 16), la durée du jeûne (19 jours +/-11 vs 7 +/-7), le temps pour être à ration entérale complète (52 jours +/-20 vs 30 +/- 15) étaient des FR de PNAC significatifs (p<0,05).</p> <p>En analyse multivariée, la durée d'antibiothérapie ORa 4,5 IC 95% (4,4-4,6), la durée de la NP ORa 2,7, IC 95% (2,4-3), la durée d'acides aminés IV ORa 2,7 IC 95% (2,4-3), la durée sans nutrition entérale ORa 2,9, IC 95% (2,4-3,4), la survenue d'une ECUN ORa 2,4, IC 95% (2,2-2,8) et d'une chirurgie digestive ORa 2,2, IC 95% (2-2,6) apparaissent être des FR de PNAC.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, sepsis non inclus dans l'analyse multivariée.</p>
---	-----------------------------------	-------------	---	--	--	--	---------------------	--

<p>Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience.</p>	<p>Sharef SW Sultan Qaboos University Hospital, Muscat, Oman.</p>	<p>2015</p>	<p>Sultan Qaboos University Medical Journal.</p>	<p>Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés (<32 SA) d'Oman.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique entre 06/09 à 05/13.</p> <p>Inclusion des NN qui reçoivent une NP >14 jours.</p> <p>PNAC définie par une cholestase associée à une NP >2 semaines</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4.</u></p>	<p>Bilirubine directe >2 mg/dL (34.2 µmol/L).</p>	<p>38/97 (39%)</p>	<p>En analyse univariée, l'AG, le PN et le RCIU n'apparaissent pas être des FR statistiquement significatifs. La durée de la NP (médiane 30 jours (23-9) dans le groupe des NN avec une PNAC vs 20 jours (15-26) dans le groupe contrôle p<0,01), la durée du jeûne (11 jours (4-17) vs 5 jours (2-13) p=0,04), une chirurgie digestive (21% vs 5% p=0,015), le nombre de transfusions (moyenne 6+/-5 vs 4+/-3 p=0,03), le nombre de sepsis (66% vs 41% p=0,016) sont des FR de PNAC.</p> <p>Après analyse multivariée, seule la durée de la NP est un FR significatif avec un OR a de 1,4 IC 95% (1-1,9) pour chaque semaine de NP supplémentaire.</p> <p><i>La majorité des NN reçoivent une NP pour 2 à 3 semaines (34%), ces NN ont la plus basse incidence de PNAC (12%).</i></p> <p><i>63% des NN recevant une NP >8 semaines ont une PNAC.</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, faible échantillon.</p>
--	--	-------------	--	---	--	--	--------------------	---

<p>Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants.</p>	<p>Alkharfy TM Riyadh, Arabie saoudite</p>	<p>2014</p>	<p>Saudi journal of gastroenterology</p>	<p>Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de PNAC chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance.</p> <p>Déterminer un modèle prédictif de survenue de cette pathologie.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique, entre 01/01 et 12/03.</p> <p>307 patients de très petit poids de naissance admis. Divisés en 2 groupes : cholestase ou non.</p> <p>Analyse de régression logistique multivariée. Puis détermination des valeurs seuils des FR et calcul d'une courbe ROC avec spécificité et sensibilité des variables.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe $\geq 34\mu\text{mol/L}$ avec ou sans élévation des enzymes hépatiques.</p>	<p>74/307 (24,1%)</p>	<p>FR en analyse univariée : petit AG (25,4 SG+/-2,1 dans le groupe PNAC vs 28,9+/-2,1 dans le groupe contrôle p<0,001), petit PN (735,4 g+/-166 vs 1185+/-205 p<0,001), durée de la NP (63,8 j +/-23 vs 23,7 j +/- 11 p<0,001), score d'Apgar bas, durée de jeûne (22 j +/-8 vs 4,4+/-2,6 p<0,001), âge à ration entérale, nombre de sepsis, présence d'un cathéter artériel ou veineux, DBP, CAP, ECUN.</p> <p>FR significatif en analyse multivariée : durée de la NP ORa 1,18 IC 95% (1,1-1,3).</p> <p><i>Réalisation d'une courbe ROC : Une NP >38,5 jours a une sensibilité de 96% et une spécificité de 89% et une aire sous la courbe de 0,976 ce qui en fait le meilleur facteur prédictif.</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, cohorte 10 ans plus tôt.</p>
--	--	-------------	--	---	--	--	-----------------------	--

<p>Enteral nutrition and total parenteral nutrition components in the course of total parenteral nutrition-associated cholestasis in neonatal necrotizing enterocolitis.</p>	<p>Veenstra M. Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI.</p>	<p>2013</p>	<p>Surgery.</p>	<p>Déterminer les facteurs de risque de PNAC et les facteurs prédictifs de guérison chez les nouveau-nés prématurés avec une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN).</p>	<p>Etude rétrospective entre 2001 et 2010.</p> <p>Inclusion des NN prématurés avec une ECUN de grade 2 ou 3 selon la classification de Bell.</p> <p>Comparaison des NN avec une PNAC non résolue à la sortie d'hospitalisation aux NN avec une PNAC résolue avant la sortie et aux NN indemnes.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>96/178 (53,9%)</p>	<p>28% des NN avec une PNAC étaient guéris à la sortie. Mortalité de 33%.</p> <p>FR associés au développement d'une PNAC en analyse univariée : AG <32 SG (65% dans le groupe PNAC, 35% dans le groupe contrôle p<0,01), PN <1500g (67% vs 33% p<0,01), sepsis (68% vs 32% p<0,01), nombre de jours de NP (en moyenne 76 jours vs 25 p<0,01), NE pendant la première semaine de vie (42% vs 58% p<0,01).</p> <p>Pas d'influence des composants (quantité de lipides et de protéines) de la NP retrouvée sur le devenir de la PNAC.</p> <p>FR associés à la persistance d'une PNAC à la sortie : RCIU, présence d'une NP au diagnostic d'ECUN, sepsis après le diagnostic d'ECUN.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, analyse univariée.</p>
---	--	-------------	-----------------	---	--	---------------------------------------	-----------------------	--

<p>Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie?</p>	<p><u>Jolin-Dahel K</u> Ottawa, ON, Canada K1H 8L1.</p>	<p>2013</p>	<p>Gastroenterology, research and practice.</p>	<p>Déterminer les facteurs de risque de PNAC chez les nouveau-nés prématurés ou à terme qui recevaient une NP de plus de 14 jours.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique entre 01/06 et 05/11.</p> <p>87NN inclus.</p> <p>Critères d'inclusion : NN admis aux soins intensifs avec une NP >2 semaines.</p> <p>PNAC définie par une cholestase survenant après l'introduction d'une NP.</p> <p>Comparaison des NN avec une PNAC aux NN indemnes.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4.</u></p>	<p>Bilirubine conjuguée >50 µmol/L.</p>	<p>18/87 (20,7%)</p>	<p>En analyse univariée, l'AG et le PN ne sont pas des FR de cholestase, tout comme la survenue de sepsis et d'ECUN.</p> <p>En analyse multivariée, seuls la durée de la NP (39 j vs 20 j ; ORa 1,36 par semaine, IC 95% (1,1–1,7)) et la dose de glucides (ORa 1,38 IC 95% (1,05–1,81)) étaient significativement plus hauts dans le groupe cholestase.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, petit échantillon.</p>
---	--	-------------	---	--	--	--	----------------------	---

<p>Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants.</p>	<p>Lee SM. Seoul 120-752, Korea.</p>	<p>2013</p>	<p>Yonsei medical journal.</p>	<p>Evaluer si la PNAC est plus sévère chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids de naissance (<1500 g) avec un RCIU que chez les nouveau-nés eutrophiques.</p>	<p>Etude cas-témoin rétrospective entre 2000 et 2007.</p> <p>Inclusion de 61 NN avec une PNAC.</p> <p>Comparaison des 21 NN avec un RCIU avec 40 NN eutrophiques.</p> <p>La sévérité de la PNAC était définie par une élévation persistante >1 mois d'une BC >4 mg/dL.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP3</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>Les NN cas et témoins avaient des caractéristiques démographiques comparables (AG, genre, score d'Apgar).</p> <p>La PNAC chez les NN RCIU était plus précoce (25+/-7 j vs 35+/-14 j, p=0,002) et persistait plus longtemps (62+/-36 j vs 46+/-27 j, p=0,048).</p> <p>61% des NN avec un RCIU avaient une PNAC sévère contre 35% des NN eutrophiques. L'OR calculé était de 3 IC 95% (1,03-9).</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>
---	--	-------------	--------------------------------	---	---	---------------------------------------	--

<p>Risk factors for developing transient neonatal cholestasis.</p>	<p>Champion V. Service de Néonatalogie, Hôpital Armand Trousseau, APHP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.</p>	<p>2012</p>	<p>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</p>	<p>Etude de l'incidence de la PNAC néonatale et étude des FR supplémentaires dans une cohorte de NN à risque. Critère de jugement principal : incidence de la cholestase dans le groupe à haut risque.</p>	<p>Etude de cohorte observationnelle prospective entre 04/08 et 05/09. Inclusion de tous les NN entrant en néonatalogie, division en 2 groupes : Haut Risque (au moins un FR : AG< 34SA, RCIU, NP>7 jours, chirurgie abdominale ou thoracique) et Bas Risque de cholestase. Mesure hebdomadaire de la BC dans le groupe à HR, selon clinique sinon. <i>Si cholestase, échographie hépatique pour éliminer une AVB ou autre malformation, puis bilan sanguin pour éliminer une hypothyroïdie, une infection à CMV et vérification des sérologies maternelles. Elimination d'une infection rénale car bilans infectieux réguliers. Elimination</i></p>	<p>Bilirubine conjuguée > 1 mg/dL (17 µmol/L) si la Bilirubine totale est à moins de 5 mg/dL (85 µmol/L) ; ou >20% de la Bilirubine totale.</p>	<p>Dans le groupe HR : 32/324 soit 13,7%. Sur les 207 NN qui ont eu une NP : 32/207 soit 15%.</p>	<p><i>Diagnostic à un âge moyen de 14,7 jours. La cholestase persistait à 2 semaines chez 53,1% des NN, et à 4 semaines chez 41,9%. Aucun des NN qui n'a pas reçu de NP ou qui a reçu une NP<7 jours n'a développé une cholestase. Analyse des 207 NN qui ont eu une NP pour l'analyse des FR supplémentaires. En analyse univariée, le RCIU, la chirurgie, l'asphyxie, l'intubation, les défaillances hémodynamiques, les transfusions sanguines, une thrombopénie, une DBP, une ECUN et un sepsis sont des FR de PNAC. Il en est de même pour la durée de la NP, la dose quotidienne de lipides, glucides et acides aminés. En analyse multivariée, après ajustement sur la durée de la NP, le RCIU ORa 4,4 IC 95% (1,6-12,5) et la chirurgie néonatale OR a 4,6 IC 95% (1,7-12,3) apparaissent comme des FR</i></p>
---	--	-------------	--	---	---	---	--	---

				<p><i>d'un déficit en α1 anti-trypsine si cholestase >3semaines. Elimination d'une galactosémie ou d'une tyrosinémie si apparition aiguë. Si persistance de selles pâles, méthode invasive pour éliminer une AVB.</i></p> <p>459 NN analysés. 234 NN dans le groupe HR dont 207 ont eu une NP et 56 une chirurgie. 226 dans le groupe BR.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>			indépendants de cholestase.
--	--	--	--	---	--	--	-----------------------------

<p>Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants.</p>	<p><u>Koseesirikul P.</u> Chiang Mai, Thailand</p>	<p>2012</p>	<p>Pediatrics international : official journal of japan pediatric society</p>	<p>Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de PNALD chez les NN prématurés.</p>	<p>Etude de cohorte prospective monocentrique sur un an.</p> <p>Inclusion des NN de >1000 g qui reçoivent >7 j de NP : 24 NN avec un AG moyen de 32,5 SA et un PN moyen de 1840 g.</p> <p>Prise de sang à la fin de la 1ère, 2ème et 4ème semaine puis toutes les 4 semaines jusqu'à l'arrêt de la NP.</p> <p>Diagnostic de PNALD si cholestase, NP, et exclusion des autres causes de cholestase : kyste du cholédoque, AVB, infections congénitales, hépatites virales, maladies métaboliques avec GGT et échographie, sérologie TORCH, HBV et screening métabolique.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP2</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>8/24 (33,3%)</p>	<p><i>Elévation de la bilirubine la 1ère semaine après l'introduction de la NP puis des transaminases.</i></p> <p>Pas d'association retrouvée entre un petit AG, un petit PN, le nombre de sepsis, un épisode d'ECUN et la survenue de PNALD.</p> <p>Une chirurgie digestive (7/8 NN avec une PNALD vs 5/16 NN indemnes, p=0,027), durée du jeune (21,7+/-17 jours en moyenne vs 7,6+/-7 p=0,016), durée de la NP (158+/-77 jours en moyenne vs 65+/-40 p=0,002), les apports caloriques maximaux IV (112+/-17 kJ/kg/j vs 89+/-17 kJ/kg/j p=0,06) et les apports élevés en glucides (17+/-3 g/kg/j vs 13+/-3 p=0,011) étaient associés à la PNALD de manière significative.</p> <p>Risques relatifs non calculés.</p> <p><u>Limites</u> : petit échantillon, faible nombre de sujets dans le groupe PNALD, faible puissance.</p>
---	--	-------------	---	--	--	---------------------------------------	---------------------	--

<p>Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis.</p>	<p>Costa S. Catholic University Sacred Heart, Rome, Italy.</p>	<p>2010</p>	<p>The Journal of Pediatrics.</p>	<p>Evaluer si l'hypotrophie est un facteur de risque de développement de PNAC chez les NN de PN <1500 g.</p>	<p>Etude rétrospective monocentrique entre 01/96 au 12/06.</p> <p>Inclusion de 445 NN de <1500 g avec une NP > 14 jours.</p> <p>Comparaison des NN avec une PNAC aux NN indemnes et des NN hypotrophes avec une PNAC (17) aux NN eutrophiques avec une PNAC (38).</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>55/445 (12%)</p>	<p>En analyse univariée, dans le groupe des NN avec une PNAC, l'AG (27,4 SG +/-2,5 vs 28,7+/-2,3) et le PN (850 g +/-274 vs 1052+/-238) sont plus bas, le nombre d'ECUN, de sepsis, de cycles d'antibiothérapie, de jours de ventilation mécanique, de jours d'oxygénothérapie, de jours d'hospitalisation sont plus longs, la NE moins importante, les quantités de glucose IV (10,6 +/- 1,3 vs 7,5 +/- 2,5 g/kg, p<0,0001), de lipides (1,8 +/- 0,4 vs 1,3 +/- 0,5, p<0,0001) et de protéines (2,7 +/- 0,5 vs 1,9 +/- 0,7, p<0,0001) reçues plus importantes, et le nombre de jour de jeune plus élevé (13,2 +/- 6,7 vs 6,5 +/- 4,8, p<0,0001).</p> <p>L'hypotrophie n'apparaît pas être un FR de PNAC en analyse univariée.</p> <p>En analyse multivariée, seule la nutrition entérale précoce des 3 premières semaines de vie apparaît comme un facteur protecteur ORa 0,7 IC 95% (0,53-0,8).</p> <p>Parmi les NN avec une PNAC,</p>
---	--	-------------	-----------------------------------	---	--	---------------------------------------	---------------------	--

								les NN hypotrophes sont plus matures (28,5 SG +/-3 vs 27 +/-2). <u>Limites</u> : type d'étude.
Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors.	Hsieh MH. Kaohsiung, Taiwan.	2009	Pediatrics and neonatology.	Evaluer les facteurs de risque de PNAC chez les nouveau-nés prématurés et identifier des marqueurs prédictifs.	Etude rétrospective entre 01/04 et 01/07. Inclusion de 62 NN prématurés (AG<36 SA), hospitalisés avant J2, avec NP>2 semaines. Exclusion des NN avec anomalie congénitale ou autre cause de cholestase. <u>Niveau de preuve</u> : NP4	Bilirubine directe >1,5 mg/dL.	11/62 (17,7%)	AG et PN plus petits dans le groupe PNAC. Après ajustement sur l'AG et le PN, les FR en analyse univariée sont : la durée de la NP, le nombre de sepsis, les apports caloriques pendant les semaines 2 et 3 de vie. Le RCIU n'est pas un FR. En analyse multivariée, seule la durée de la NP était associée significativement avec le développement de la PNAC (p=0,0394). Une augmentation de la durée de la NP de 7 jours augmente le risque de cholestase de 1,4 fois IC 95% (1,1 à 2,2) par rapport aux patients sans NP. Courbe ROC : NP > 61 jours a une haute sensibilité (0,91) et spécificité (0,86). <i>Taux maximum de BC : 1,95–18,56 mg/dL, diagnostic de cholestase à 57+/-26 jours. 3 NN avec une cholestase sont</i>

								<p>décédés de sepsis ou de détresse respiratoire. Sur les 8 NN, la cholestase persiste 36,8 +/- 23 jours.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>
<p>Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants.</p>	<p>Robinson DT. New Haven, Connecticut, USA.</p>	<p>2008</p>	<p>The Journal of Pediatrics.</p>	<p>Identifier si le RCIU est un facteur de risque indépendant de PNAC chez les nouveau-nés prématurés.</p> <p>Critère de jugement principal : incidence de PNAC chez les NN avec un RIU.</p> <p>Objectifs secondaires : durée de la NP, âge à ration entérale, sepsis tardifs, ECUN, DBP.</p>	<p>Etude cas-témoins entre 01/94 et 12/03.</p> <p>Etude des données des NN hospitalisés aux SI de 1994 à 2003 avec un ÂG<34 SA et une NP>7 jours.</p> <p>79 cas avec cholestase, 152 sujets témoins de même AG et mois de naissance sans cholestase.</p> <p><i>Elimination systématique d'une AVB ou malformation hépatique à l'échographie et des infections virales.</i></p> <p><u>Niveau de preuve</u> : NP3</p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>58% chez les NN RCIU.</p>	<p>Groupes comparables.</p> <p>58% des NN RCIU développent une PNAC, ORa 3,3, IC 95% (1,6-6,6).</p> <p>Les autres FR en analyse multivariée sont le sepsis ORa 2,7 IC 95% (1,2-6), l'ECUN ORa 7,5 IC 95%(3-19), la DBP ORa 2,8 IC 95% (1,4-5,9).</p> <p>Sur les NN avec une cholestase, les NN RCIU recevaient moins de jours de NP (49+/-24jours vs 68+/-36jours, p=0,024).</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude</p>

<p>Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease.</p>	<p>Christensen RD Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, USA.</p>	<p>2007</p>	<p>Journal of Perinatology.</p>	<p>Déterminer les patients à haut risque de PNALD.</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective entre 01/02 et 06/06 multicentrique dans 4 centres de soins intensifs.</p> <p>Inclusion de 1366 NN qui reçoivent au moins 14 jours de NP et qui survivent au moins 28 jours.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>357/1366 (28%)</p>	<p>Les NN avec la plus haute probabilité d'avoir une NP >28 jours étaient des NN <750 g (66%; 111/167), les NN avec une ECUN avec chirurgie (75%; 9/12), les NN avec un omphalocèle (54% ; 6/11), une atrésie jéjunale (59% ; 13/22) ou sous ECMO (67% ; 20/30). Les NN avec la plus haute probabilité d'avoir une NP > 56 jours étaient des NN avec une ECUN traitée par laparotomie (33%; 3/9), avec une atrésie jéjunale (32%; 7/22), NN <750 g (19%; 32/167) ceux avec un laparoscisis (15%; 13/86).</p> <p>Si la NP dure 14 à 28 jours, l'incidence de la PNAC est de 14% ; si 29 à 56 jours, elle est de 43% ; si 57 à 100 jours, elle est de 72% ; et si >100 jours, 85%.</p> <p>Après analyse de régression logistique, les FR de cholestase sont :</p> <p>PN 1000–1499 g ORa 2,8 IC 95% (2,1–3,7) ; PN 750–999 g 8,2 IC 95% (6–11,2) ; PN 500–749 g ORa 13,1 IC 95% (9,4–18,3) ; PN <500 g ORa 30,7 IC</p>
---	---	-------------	---------------------------------	--	---	---------------------------------------	-----------------------	---

								<p>95% (9,5–56,2) ; ECUN avec laparotomie ORa 11,7 IC 95% (10–13,6) ; ECUN avec drain ORa 23,6 IC 95% (5,3–105) ; laparoscchisis ORa 20,3 IC 95% (4,9–83,9) ; omphalocèle ORa 3,1 IC 95% (1,9–4,9) ; hernie diaphragmatique ORa 4 IC 95% (1,1–15) ; atrésie jéjunale ORa 24 IC 95% (9–64,1) ; ECMO ORa 4,3 IC 95% (1,5–12,5).</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>
<p>Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants.</p>	<p>Baserga MC Los Angeles, CA, USA.</p>	2004	Journal of Perinatology.	<p>Déterminer si les nouveau-nés PN < 1000 g avec un RCIU ont une plus grande incidence de PNAC.</p>	<p>Etude rétrospective entre 01/98 et 12/00.</p> <p>Inclusion de 103 NN de très petit PN (< 1000 g) qui ont reçu plus de 7jours de NP.</p> <p>Nutrition entérale minimale.</p> <p>Division en 2groupes : RCIU et eutrophiques.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>38/103 (36%).</p>	<p>NN RCIU en moyenne plus petits et plus matures que les NN eutrophiques (p=0,002 et < à 0,0001).</p> <p>19/69 (27%) de PNAC chez les NN eutrophiques, 19/34 (56%) chez les NN RCIU OR 3,3 IC 95% (1,3-8,5).</p> <p>Début de la PNAC plus précoce chez les NN RCIU (20+/-13jours vs 32+/-22 p=0,040).</p> <p>La PNAC est précédée par un sepsis (1 RCIU), une chirurgie intestinale (4 eutrophiques), une ECUN (2 RCIU).</p> <p><i>Parmi les NN qui développent</i></p>

								<p><i>une PNAC, 8décèdent (4 eutrophiques, 4 RCIU). Causes : HTP et IHC (2 eutrophiques, 3 RCIU), détresse respiratoire (1 eutrophique), sepsis (1/1). Pas de différence sur l'incidence de décès dans les 2 groupes.</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>
<p>Risk factors of cholestasis in very low-birth-weight infants.</p>	<p>Wu TJ. Taipei, Taiwan, R.O.C.</p>	<p>1996</p>	<p>Zhonghu a min guo xao er ke yi xue hui za zhi</p>		<p>Etude rétrospective</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Bilirubine directe >2mg/dL.</p>	<p>31/143 (22%)</p>	<p>Le PN et la durée de jeune significativement corrélés au développement de la PNAC.</p> <p>Sepsis significativement associé à la sévérité de la PNAC.</p> <p><i>L'âge moyen de début de PNAC était 30,3 j après la naissance ou 26 j après l'introduction de la NP. La durée moyenne était de 77,1 j.</i></p> <p><i>Un enfant a développé une cirrhose et est décédé, deux sont décédés avec une PNAC progressive et les 28 autres ont guéri.</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>

Annexe 5 : Articles s'intéressant à la prévention de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés.

Titre	Auteur	Année	Journal	Objectif principal	Méthode / Niveau de preuve	Résultats
Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants.	Kapoor V. Redland Hospital, Cleveland, Queensland, Australia, 4163.	2015	The Cochrane database of systematic reviews.	Déterminer la sécurité et l'efficacité des nouvelles émulsions lipidiques (EL) par rapport à la conventionnelle émulsion lipidique à base d'huile de soja (S-EL), notamment sur le développement d'une PNAC.	Méta-analyse Cochrane. Inclusion de 15 essais randomisés publiés entre 1994 et 2015 comparant les nouvelles EL aux S-LE chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37SA (979 NN). 4 études (Beken 2014 ; Vlaardingerbroek 2014 ; D'ascenzo 2014 ; Savini 2013) (314 NN) comparent la survenue de cholestase. <u>Niveau de preuve : NP1</u>	En comparaison aux EL à base d'huile de soja, l'utilisation de SMOF-EL est associée avec une baisse des stades précoces de rétinopathie du prématuré mais pas à une diminution du nombre de décès, de DBP, de sepsis, de ROP de stade ≥ 3 , ou de PNALD. Les 4 études (314 NN) qui comparent la PNAC sous SMOF-EL et S-LE retrouvent un ORa à 0,78 IC 95% (0,29-2,13). Toutes les EL apparaissent bien tolérées chez les NN prématurés. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'évidence suffisante pour recommander une EL alternative à l'EL à base d'huile de soja.

<p>Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants.</p>	<p>Teng J. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.</p>	<p>2015</p>	<p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</p>	<p>Evaluer les effets du remplacement de l'huile à base de soja par de l'huile à base d'olive sur l'incidence et le devenir de la PLANL chez des NN prématurés.</p>	<p>Etude rétrospective cas-témoins. Inclusion de 615 NN prématurés de >30 SA. 2 périodes ont été comparées : avant (huile de soja) et après (huile d'olive). <u>Niveau de preuve : NP3</u></p>	<p>L'incidence de la PNALD était de 14,8% (37/250) pendant la période soja, et de 12,7% (34/268) pendant la période olive (p=0,52). Les NN sous huile à base d'olive avaient plus de FR (AG plus bas et durée plus importante de NP). Résultats non statistiquement significatifs. <u>Limites : type d'étude.</u></p>
---	--	-------------	---	---	---	---

<p>Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants.</p>	<p>Simić D. University Children's Hospital, Belgrade, Serbia.</p>	<p>2014</p>	<p>Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.</p>	<p>Evaluer l'effet de l'AUDC donné à titre prophylactique sur la cholestase des nouveau-nés (prématurés ou chirurgicaux) sous NP prolongée.</p> <p>Critère de jugement principal : Niveau maximum de bilirubine conjuguée (BC).</p>	<p>Etude rétrospective cas-témoins, bicentrique sur une période de 5 ans.</p> <p>Inclusion des NN sous NP >2 semaines, avec une BC initiale <2 mg/dL et sans autre cause de cholestase, sans restriction d'AG ni de PN.</p> <p>Patients pédiatriques (11 NN prématurés) ; et chirurgicaux (15 NN avec ECUN, laparoschisis ou atrésie jéjunale) divisés en < et > de 1500 g.</p> <p>Groupe traité par AUDC (30 mg/kg/j en x3/j).</p> <p>Groupe placebo (30 NN d'AG et de PN correspondants) en parallèle.</p> <p><i>Cholestase définie par BC > 2mg/dL. Exclusion des autres causes de cholestase au cas par cas selon la présentation clinique. Echographie systématique.</i></p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Les groupes : pédiatrique traité et témoin correspondant de < 1500 g sont comparables pour l'AG et le PN.</p> <p>Le groupe pédiatrique traité de < 1500 g a des valeurs maximum de BC moindres que le groupe contrôle correspondant (6,2 +/- 2,2 mg/dL vs 3,3 +/- 0,9 p<0,05)</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, biais importants avec groupes traité et témoin non comparables pour certaines variables importantes (durée de jeûne et de NP plus importantes dans le groupe contrôle).</p>
--	---	-------------	---	---	---	---

<p>Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study.</p>	<p>Pawlik D. Kraków, Poland.</p>	<p>2014</p>	<p>JPEN.</p>	<p>Evaluer l'effet des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson sur la rétinopathie et la cholestase chez les nouveau-nés prématurés.</p>	<p>Essai contrôlé randomisé monocentrique entre 08/10 et 05/12.</p> <p>Les NN prématurés < 34 SA et pesant <1250 g étaient randomisés en 2 groupes : un groupe expérimental de 60 NN qui recevaient une émulsion à base de soja/olive/poisson ; un groupe contrôle de 70 NN qui recevaient une émulsion à base de soja/olive.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>	<p>9 NN dans le groupe expérimental ont nécessité du laser pour une rétinopathie vs 22 dans le groupe standard RR 0,48 IC 95% (0,24-0,96).</p> <p>Groupes comparables.</p> <p>3 NN sur 60 dans le groupe expérimental développaient une cholestase contre 20 sur 70 dans le groupe contrôle (RR 0,18 IC 95% (0,05-0,7)).</p> <p>Les concentrations plasmatiques en DHA étaient 2,9 fois plus élevées que dans le groupe contrôle.</p> <p>Inclus dans la méta-analyse de Park.</p>
--	--	-------------	--------------	---	--	---

<p>The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial.</p>	<p>Savini S. Ancona, Italy.</p>	<p>2013</p>	<p>The American journal of clinical nutrition.</p>	<p>Comparer l'effet de différentes émulsions lipidiques sur les concentrations plasmatiques de phytostérols et l'association possible avec la survenue de PNALD.</p> <p>Critère de jugement principal : concentration plasmatique de phytostérols à la naissance, à J7 et J14.</p> <p>Critères de jugement secondaires : mort, taux de croissance, temps pour regagner le PN, DBP, sepsis, ECUN, PNALD, and CAP.</p>	<p>Essai contrôlé randomisé monocentrique entre 01/07 et 10/11.</p> <p>Inclusion de 144 NN prématurés pesant 500 à 1249 g, qui recevaient une NP à partir de la première heure de vie.</p> <p>5 bras d'intervention : 150 NN prématurés recevaient une des 5 formules suivantes : Intralipid® (S-LE; n = 30), Lipofundin® (50% MCT, 50% soybean oil; n = 30), Lipidem® (50% MCT, 40% soybean oil, 10% fish oil; n = 30), ClinOleic® (80% olive oil, 20% soybean oil; n = 30), SMOFlipid® (30% MCT, 30% soybean oil, 25% olive oil, 15% fish oil; n = 30).</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>	<p>Concentrations plasmatiques de phytostérols à J7 et J14 plus élevées dans le groupe S-LE.</p> <p>Cependant pas de différences dans le taux de BC, pas de cas de cholestase rapporté dans ce groupe. Au total, seuls 3 NN /144 (2,1%) ont eu une cholestase.</p> <p>Inclus dans les méta-analyses de Kapoor V et de Park.</p>
--	-------------------------------------	-------------	--	--	--	---

<p>The effect of two different parenteral nutrition regimens on parenteral nutrition-associated cholestasis.</p>	<p>Ozlu F. Adana, Turkey</p>	<p>2012</p>	<p>The journal of maternal-fetal & neonatal medicine.</p>	<p>Comparer les effets de 2 régimes de NP différents sur la PNAC (Cholestase définie par Bili conj $\geq 2\text{mg/dL}$).</p>	<p>Etude rétrospective.</p> <p>Inclusion de 133 NN qui ont reçu une NP >14 jours en 2005 et en 2009.</p> <p>Exclus si anomalie congénitale, malformation gastro-intestinale, anomalie chromosomique, AVB, maladie métabolique, hépatite.</p> <p>En 2005, dose d'AA et de lipides : 0,5 g/kg/j débutée à J3 et augmentation de 0,5 g/kg/j jusqu'à 3g/kg/j : groupe Low dose.</p> <p>En 2009, AA et lipides à 2 g/kg/j à J1 et augmentation d'1 g/kg/j jusqu'à 3,5 g/kg/j d'AA et 3 g/kg/j de lipides. Lipides cyclisés/8H/j : High dose.</p> <p>Bilan hépatique hebdomadaire. Elimination des autres causes de cholestase avant de conclure à une PNAC : bilan + échographie.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4.</u></p>	<p>90 NN étaient dans le groupe Low dose NP et 43 dans le groupe High dose NP. Groupes non comparables : AG plus bas dans le groupe LDNP ($p=0,016$).</p> <p>Taux de cholestase significativement plus haut dans le groupe HDNP (12 NN (27,9%) vs 10NN (11,1%), $p=0,023$).</p> <p>Plus de cholestase chez les patients qui ont fait un sepsis. Taux de sepsis et taux de cholestase chez les patients qui ont fait un sepsis plus importants dans le groupe HDNP ($p=0,023$ et $p=0,044$).</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, groupes à 4ans d'écart -> biais de confusion.</p>
---	--------------------------------------	-------------	---	--	---	--

<p>A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities.</p>	<p>Gokmen T. Neonatal Intensive Care Unit, Zekai Tahir Burak Maternity and Teaching Hospital, Ankara, Turkey.</p>	<p>2012</p>	<p>Journal of Perinatology : official journal of the California perinatal Association.</p>	<p>Comparer l'efficacité de l'érythromycine à celle de l'AUDC dans la prévention de l'intolérance alimentaire et des anomalies hépatiques chez les NN prématurés sous NP.</p> <p>Critère de jugement principal : Nutrition entérale exclusive (FEF : full enteral feeding, 150 mL/kg/j).</p> <p>Anomalies hépatiques = critère de jugement secondaire.</p>	<p>Etude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle entre 08/08 et 09/09.</p> <p>Inclusion de 75 NN prématurés (PN <1500 g et AG <32 SA) recevant <75 mL/kg/j de lait au 14^{ème} jour de vie et une NP >12jours. Exclusion si autre cause de cholestase ou chirurgie abdominale ou ECUN.</p> <p>Randomisation par ordinateur en 3 groupes : Erythromycine (12,5 mg/kg/j), UDCA (5 mg/kg/6H), et Placebo (serum physiologique).</p> <p>Début des traitements à J14 pendant 14 jours.</p> <p><i>Echographie systématique (pour éliminer une sténose du pylore).</i></p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>Groupes non comparables (PN et AG plus hauts dans les groupes traités p=0,006 et 0,011).</p> <p>Temps pour arriver à FEF plus court dans le groupe érythromycine (22,46jours) que UDCA (24,08jours) et placebo (27jours p=0,04).</p> <p>γGT plus hauts dans le groupe placebo. γGT un peu plus bas dans le groupe UDCA (72 vs 97,75 vs 121 p=0,002).</p> <p>Durée d'hospitalisation plus courte E<UDCA<placebo. (p=0,006)</p> <p><u>Limites</u> : biais de confusion, faible puissance, perturbations biologiques hépatiques = critère de jugement secondaire.</p>
--	--	-------------	--	--	--	---

<p>Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants.</p>	<p>Salvador A. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA, USA.</p>	<p>2012</p>	<p>The Journal of Pediatrics.</p>	<p>Comparer l'incidence de la PNAC chez les NN de très petit poids de naissance avec une NP continue ou cyclisée.</p> <p>Critère de jugement principal : Incidence de PNAC (Bili>2 mg/dL).</p> <p>Objectifs secondaires : Identifier les FR de PNAC</p>	<p>Essai prospectif randomisé contrôlé entre 11/07 et 07/10.</p> <p>70 NN inclus, PN <1250 g, randomisés en 2 groupes : 24 NN reçoivent une NP cyclisée et 36 NN une NP continue.</p> <p>Exclus si anomalie congénitale, pathologie hépatique, infection virale congénitale, chirurgie abdominale.</p> <p>NP continue : AA et glucides sur 24H, lipides sur 18H.</p> <p>NP discontinue : AA sur 20H, glucides sur 24H et lipides sur 18H.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>	<p>Groupes comparables.</p> <p>Incidence de PNAC similaire dans les 2 groupes (cyclisée 32% vs continue 31%, p=1).</p> <p>Durée de la NP similaire dans les 2 groupes.</p> <p>L'AG, le PN et le score d'Apgar étaient plus bas chez les nouveau-nés qui ont développé une PNAC. De même, les durées de jeûne et de NP étaient plus longues dans ce groupe.</p> <p><u>Limites</u> : Cyclisation des acides aminés uniquement, pas de biais.</p>
--	---	-------------	-----------------------------------	--	---	--

<p>Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance.</p>	<p>Ng YY. Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.</p>	<p>2012</p>	<p>Pediatrics and neonatology.</p>	<p>Etude de l'efficacité et de la sécurité d'une dose intermédiaire d'Erythromycine sur l'incidence des PNAC chez les NN de très petit poids de naissance avec une intolérance alimentaire.</p> <p>Critère de jugement principal : temps nécessaire pour tolérer une nutrition entérale exclusive.</p>	<p>Etude prospective monocentrique entre 11/07 et 08/09.</p> <p>Inclusion de NN de <32 SA et de <1500g qui reçoivent <50% des calories par voie entérale à J14.</p> <p>19 NN dans le groupe traité : Erythromycine, posologie 5 mg/kg/6H pendant 14 jours ; 26 NN dans le groupe contrôle.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP2</u></p>	<p>Baisse significative de l'incidence de la PNAC chez les NN traités (2/19, 10,5%) en comparaison avec le groupe contrôle (10/26, 38.5% ; p<0,005).</p> <p>De plus, le nombre de jours nécessaires pour atteindre une nutrition entérale exclusive (p=0,01), la durée de la NP (p<0,05), et le temps pour atteindre un poids de 2500 g (p<0,05) étaient significativement plus courts dans le groupe traité. Enfin, l'incidence d'ECUN après 14 jours de traitement était plus faible dans le groupe traité (p<0,05).</p> <p><u>Limites</u> : Essai bien conduit, non contrôlé contre placebo, nombre de sujets nécessaires calculés pour le critère de jugement principal et incidence de la PNAC = critère de jugement secondaire.</p>
--	---	-------------	------------------------------------	--	--	---

<p>Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ω-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions.</p>	<p>Skouroliak ou M. Athens, Greece.</p>	<p>2012</p>	<p>Nutrition en clinical practice.</p>	<p>Evaluer les effets du SMOF-lipid par rapport à une émulsion lipidique à base d'huile de soja chez les NN prématurés.</p>	<p>Etude prospective observationnelle entre 04/04 et 01/06.</p> <p>Inclusion de 60 NN prématurés de <36 SA entre 3 et 7 jours de vie.</p> <p>Groupe SMOF lipid ou groupe contrôle décidé par le médecin néonatalogiste.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP2</u></p>	<p>7,4% et 13,3% des NN des groupes SMOF lipid et du groupe contrôle ont développé respectivement une PNAC OR 0,52 IC 95% (0,15-1,76).</p> <p>A la fin de l'étude, les γGT des patients sous SMOF lipid étaient plus bas que les patients dans le groupe contrôle (107,8+/-81,7 UI/L vs 188,8+/-176,7 UI/L p<0,05). Pas de différence sur les taux de Bilirubine.</p> <p>Inclus dans la méta-analyse de Park.</p>
<p>Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition.</p>	<p>Arslanogl u S. Department of Neonatology, Macedonio Melloni Hospital, Milan, Italy.</p>	<p>2008</p>	<p>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</p>	<p>Etude de la sécurité et de l'efficacité (basée sur l'absorption des graisses) de l'UDCA chez les NN prématurés.</p> <p>Critères de jugement principaux : amélioration de l'absorption des graisses (baisse de l'excrétion de graisses fécales), temps pour</p>	<p>Etude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle.</p> <p>32 NN inclus. PN >900 g, AG <36 SA, sous NP.</p> <p>Exclusion si anomalie congénitale, anomalie chromosomique, infection congénitale ou détresse respiratoire sévère.</p> <p>1 : A J3 : traitement par UDCA 5 mg/kg/j ou placebo ; 2 : Lors du début de la NE : UDCA 10 mg/kg/j ou placebo jusqu'au dernier jour de NP. 3 : FEF : UDCA 30mg/kg/j</p>	<p>Groupes comparables.</p> <p>Excrétion de graisses dans les selles plus faible (46,2 et 42,2% vs 34,5 et 43,8% à la fin des périodes 2 et 3) mais de façon non significative statistiquement.</p> <p>NE complète plus précoce (18,6 j vs 20,4 j) dans le groupe UDCA, mais après ajustement sur l'AG l'ORa était de 1.</p> <p>Les critères secondaires (croissance, statut nutritionnel, cholestase) étaient similaires</p>

				atteindre une nutrition entérale exclusive (FEF, 120mL/kg/j)	ou placebo jusqu'au dernier jour de l'étude (S4 ou S6). <u>Niveau de preuve : NP1</u>	dans les 2 groupes. Pas d'évènements indésirables.
Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates?	Shin JI. Seoul, South Korea.	2008	European Journal of Pediatrics.	Identifier les facteurs de risque et protecteurs de PNAC, et la relation entre les niveaux de BC et la quantité d'acides aminés et de lipides perfusés.	Etude rétrospective des dossiers de NN de très petit PN ayant reçu une NP, entre 1999 et 2002. 22 dans le groupe PNAC (BC >2 mg/dL et NP >2 semaines) et 22 dans le groupe sans PNAC. Lipides = Intralipid <u>Niveau de preuve : NP4</u>	Groupes similaires sauf corticothérapie pré-natale plus fréquente dans le groupe sain. Nombreux facteurs de risque associés à la PNAC en analyse univariée : durée du jeûne et de la NP, nombre de jours d'antibiothérapie, CRP positive, liquide gastrique positif, intolérance alimentaire, dose moyenne de lipides IV quotidienne (2,2 vs 1,8 g/kg/j ; p=0,002) et quantité totale de lipides reçue (81,2 vs 36,5 g/kg ; p < 0,0001). Après analyse de régression logistique, la quantité totale de lipides reçue était le seul FR indépendant associé à la PNAC ORa 1,2 IC 95% (1,007-1,4). <u>Limite</u> : type d'étude.
High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-	Ng PC. Department of Pediatrics, Prince of	2007	Gastroenterology.	Etude de l'effet d'une grosse dose d'Erythromycine sur l'incidence des PNAC chez les NN	Essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, contre placebo, entre 11/98 et 05/00 puis entre 08/02 et 09/06.	Groupes comparables sauf pour oxygénation à H12. Incidence de PNAC plus faible dans le groupe traité (18 NN/91

<p>associated cholestasis in preterm infants.</p>	<p>Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong</p>			<p>prématurés.</p> <p>Critère de jugement principal : incidence de PNAC (définie comme BC > 34mmol/L).</p> <p>Critères de jugement secondaires : temps pour atteindre la ration entérale et durée de la NP.</p>	<p>Inclusion de 182 NN, prématurés, de PN <1500 g, qui reçoivent < 75 mL/kg/j en NE à J14. Exclus si anomalies congénitales létales, anomalies chromosomiques, cardiopathie, anomalie gastro-intestinale, ECUN.</p> <p>Randomisation par ordinateur.</p> <p>Groupe traité : Erythromycine débutée à J15, posologie 12,5mg/kg/6H pendant 14 jours. Groupe témoin : serum physiologique.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>	<p>soit 21% vs 37/91 soit 41% ; p=0,003).</p> <p>Taux maximum de BC équivalent dans les 2 groupes mais taux maximum d'ALAT plus faible dans le groupe traité (19 vs 27 UI/L ; p=0,04).</p> <p>Temps plus court dans le groupe traité pour arriver à 75 mL/kg/j de NE (18 vs 21 jours ; p<0,001) ; à 115 mL/kg/j (22 vs 29 j ; p<0,001) ; à 150mL/kg/j (26 vs 38 j ; p<0,001).</p> <p>Durée de la NP plus courte dans le groupe traité (23 vs 33j, p<0,001).</p> <p><u>Limites</u> : essai bien construit, possibilité de biais de confusion dans un essai de si longue durée.</p>
<p>Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000</p>	<p>Blau J. New York, New York, USA.</p>	<p>2007</p>	<p>JPEN.</p>	<p>Evaluer si l'apport en protéines dans la formule TrophAmine peut favoriser le développement d'une PNAC chez</p>	<p>Etude rétrospective</p> <p>25 NN prématurés, avec une PNAC et 25 sans PNAC. Tous les NN pesaient entre 600 et 1000g.</p> <p>Examen des différentes</p>	<p>Aucun paramètre nutritionnel mesuré (apport en protéines, rapport protéines / calories non protéiques, et la fonction rénale évaluée par les dérivés azotés urinaires et la créatinine) ne différait entre les groupes PNAC</p>

grams.				les NN prématurés.	compositions en protéines des NP. <u>Niveau de preuve : NP4</u>	et sans PNAC. <u>Limites : type d'étude</u>
Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis.	Teitelbaum DH. Department of Surgery, C.S. Mott Children's Hospital, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109-0245, USA.	2005	Pediatrics.	Déterminer si l'administration de cholecystokinine-octapeptide (CCK-OP) pourrait prévenir ou améliorer la PNAC chez les NN à haut-risque sous TPN. Objectif principal : taux de bilirubine conjuguée, mesurée chaque semaine.	Essai randomisé contrôlé en double aveugle multicentrique entre 11/97 et 06/01. 243 NN (252 nécessaires) à haut risque de PNAC : 169 NN prématurés (<28 SA et < 1000 g) et NN avec une chirurgie digestive, de <30 jours, inclus dans les 2 semaines après la naissance ou dans les 7 jours post-chirurgie. Groupe traité : 124 NN traités par CCK-OP (0,04 µg/kg IV x2/j) ; groupe contrôle : 118 NN (placebo NaCl 0,9% aspect et volume identique) ; maximum 8 semaines de traitement. Exclus si instabilité hémodynamique, maladie métabolique, hépatique ou rénale, trouble de la coagulation, VIH, si BC > 1mg/dL, ou si a reçu de l'AUDC précédemment. Analyse en intention de traiter.	Groupes comparables. 70% prématurés, 14% laparochisis, 13% ECUN. Pas de différence significative du taux de BC entre les groupes CCK et placebo (1,76 vs 1,93 mg/dL), p=0,68. Pas de différences non plus sur les objectifs secondaires (incidence de sepsis, temps pour atteindre 50 et 100% de ration entérale, nombre de jours d'hospitalisation, mortalité, incidence de sludge biliaire et de lithiase) entre les 2 groupes. <u>Limites : NN chirurgicaux inclus dans un second temps.</u>

					<u>Niveau de preuve : NP2</u>	
Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine.	Spencer AU. Ann Arbor, MI 48109, USA.	2005	JPEN.	Déterminer si la supplémentation en Taurine peut réduire l'incidence de la PNAC chez les NN prématurés, les NN avec une ECUN ou les NN avec une indication chirurgicale de NP prolongée. Critère de jugement principal : niveau de BC.	Cette étude fait partie d'une étude de cohorte prospective randomisée multicentrique réalisée entre 1996 et 2001 pour évaluer l'effet de la CCK sur la PNAC. Comme la supplémentation en Taurine variait selon les centres, décision prise à priori d'étudier ses effets sur le développement de la PNAC. Inclusion de 236 NN soit prématurés (<28 SA, <1000 g) qui recevaient >50% de leurs calories par NP ; soit avec une ECUN/un laparoschisis/ une atrésie intestinale, de <30 jours de vie, dans les 7 jours suivant le diagnostic. Supplémentation en Taurine (195 NN) : formules pédiatriques qui contenaient de la taurine (Aminosyn-PF ou Trophamine). Dose de taurine dépendante de la dose de protéines totales et variait de 6 à 21,6 mg/kg/j. Pour les autres NN (41 NN), formule standard (Aminosyn). <u>Niveau de preuve : NP2</u>	AG et PN plus importants dans le groupe sans Taurine. Analyse de régression sur l'AG. La Taurine réduit la PNAC chez les NN prématurés ; Estimation du risque de BC : plus bas de -1,4 mg/dL IC 95% (-2,92-0,12). La Taurine réduit la PNAC chez les NN avec une ECUN ; Estimation du risque de BC : plus bas de -2,15 mg/dL IC 95% (-3,65- -0,61). Pas assez de patients pour conclure pour les NN avec laparoschisis ou atrésie intestinale. A la fin de l'étude, tous les centres ont décidé d'utiliser des NP avec Taurine pour les NN. <u>Limites</u> : biais de confusion.

<p>Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease.</p>	<p>Heubi JE. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.</p>	<p>2002</p>	<p>The Journal of Pediatrics.</p>	<p>Etude de l'effet du TUDCA donné en prophylaxie sur les taux de BC chez les NN prématurés sous nutrition parentérale.</p>	<p>Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo.</p> <p>Inclusion de NN avec TPN >2 semaines et BC <2 mg/dL. Pas de restriction d'ÂG, de PN. Exclus si anomalie congénitale sévère, pathologie cardio-vasculaire.</p> <p>Groupe placebo (n=30) ou TUDCA (n=22) : 30 mg/kg/j de TUDCA en 2 fois, per os, dès que possible.</p> <p>Résultats donnés pour tous les enfants et par poids (< ou >1500 g).</p> <p>Bilan hépatique hebdomadaire.</p> <p>Après 2 semaines, prélèvement de bile.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP2</u></p>	<p>Groupes comparables pour l'AG et le PN.</p> <p>Pas de différences significatives dans le bilan hépatique entre le groupe TUDCA (BC 4,5 +/- 0,9 mg/dL) et contrôle (BC 4,2 +/- 0,8 mg/dL).</p> <p>Le TUDCA semble inefficace pour prévenir ou réduire la sévérité de la PNAC mais durée du jeûne plus importante dans le groupe traité.</p> <p><u>Limites</u> : essai ouvert, population hétérogène, biais.</p>
---	---	-------------	-----------------------------------	---	---	---

Annexe 6 : Articles s'intéressant au traitement de la cholestase liée à la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés.

Titre	Auteur	Journal	Année	Objectif principal	Méthode / Niveau de preuve	Résultats
Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis.	Park HW. Seoul, Korea.	The journal of Nutrition.	2015	Méta-analyse d'études qui s'intéressent aux effets des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson dans la prévention et dans le traitement des PNAC chez les NN prématurés, par rapport aux effets des émulsions lipidiques à base d'huile de soja ou d'olive.	Inclusion d'articles dont l'étude était la survenue ou la résolution des PNAC chez les NN (dont les NN prématurés) après administration d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson parus jusqu'en 05/14. 7 études incluses (2 essais randomisés, 5 essais prospectifs non randomisés ou études rétrospectives) :3 portant sur le traitement (93 NN) : Angsten 2012, Lam 2014, Gura 2008 ; 4 sur la prévention (1012 NN) : Karagiozoglou 2012, Skouraliokou 2012, Savini 2013, Pawlik 2011. Niveau de preuve : NP1	Pour les 3 études évaluant l'effet des huiles de poisson dans le traitement de la PNAC, il s'agissait du critère de jugement principal. Pour les 4 études évaluant l'effet des huiles de poisson dans la prévention de la PNAC, il s'agissait du critère de jugement secondaire. L'utilisation d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson pouvait guérir la PNAC : 28 of des 47 NN (59,6%) sous huile de poisson guérissaient contre 9 des 46 NN (19,6%) du groupe contrôle OR 6,14 IC 95% (2,3- 16.6). L'utilisation d'émulsion lipidique à base d'huile de poisson ne pouvait pas prévenir la PNAC : parmi les 471 NN sous EL à base d'huile de poisson, 14 NN (3%) avaient une PNAC contre 32 sur les 630 NN (5.1%) du groupe contrôle OR 0,56 IC 95% (0,28-1,1).
A double-blind randomised	Lam HS.	Neonatology.	2014	Evaluer si une émulsion lipidique	Etude prospective, en double aveugle,	Groupes comparables. AG moyen

<p>controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis.</p>	<p>Sha Tin, Hong Kong.</p>			<p>à base d'huile de poisson peut stopper ou arrêter la progression de la PNAC ; évaluer ses effets sur la fonction hépatique et la croissance.</p> <p>Critère de jugement principal : amélioration de la PNAC avec BC < 34 µmol/L dans les 4mois après le début du traitement.</p>	<p>randomisée contrôlée, entre 05/08 et 06/11.</p> <p>27 NN nécessaires dans chaque bras pour une puissance de 80% et p=0,05.</p> <p>Critères d'inclusion : BC >34 µmol/L, NP nécessaire pendant >2 semaines. Exclusion si anomalie congénitale, anomalie chromosomique, insuffisance d'organe, autre cause de cholestase.</p> <p>9 NN dans le groupe traité par huile à base de poisson (0,5 g/kg/j), 7 dans le groupe contrôle (soja).</p> <p><u>Niveau de preuve : NP1</u></p>	<p>de 29 SA.</p> <p>Cinétiques de la BC et des ALAT plus importantes dans le groupe des enfants sous huile à base de soja que dans le groupe des enfants sous huile à base de poisson (13,5 vs 0,6 µmol/L par semaine et 9,1 vs 1,1 UI/L/semaine, p=0,03).</p> <p>Augmentation de la nutrition entérale associée à une plus grande amélioration de la PNAC chez les enfants sous huile à base de poisson par rapport aux enfants sous huile à base de soja (-8,5 vs -1,6 µmol/L pour 10% d'augmentation de la NE).</p> <p>Etude terminée prématurément au vu des résultats pour publication.</p> <p>Etude incluse dans la méta-analyse de PARK.</p>
<p>Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-</p>	<p>Premkumar MH. Division of Neonatology,</p>	<p>Advances in Nutrition.</p>	<p>2014</p>	<p>Décrire le devenir de nouveau-nés prématurés avec une PNAC après arrêt de l'émulsion</p>	<p>Etude observationnelle prospective monocentrique entre 09/07 et 04/13.</p>	<p>83 NN (86%) survivent avec une résolution de la cholestase ; 14 (14%) sont décédés.</p>

<p>associated liver disease: an ongoing positive experience.</p>	<p>and.</p>			<p>lipidique à base d'huile de soja et instauration d'une émulsion lipidique à base d'huile de poisson (100%).</p>	<p>Inclusion de 97 NN avec une PNAC et de moins de 6 mois.</p> <p>Après inclusion, arrêt de l'IntraLipid et mise en place d'Omegaven 1 g/kg/j.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP2</u></p>	<p>Médiane de résolution : 40 jours.</p> <p>AG inversement corrélé au taux de BC.</p> <p>Mortalité plus élevée dans le groupe des NN qui avaient une BC >10mg/dL.</p> <p><u>Limites : étude non contrôlée.</u></p>
<p>Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in</p>	<p>Thibault M. CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.</p>	<p>The journal of pediatric pharmacology and therapeutics.</p>	<p>2014</p>	<p>Comparer la durée de la PNAC chez des nouveau-nés prématurés traités par AUDC, comparativement à un groupe contrôle</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective entre 2004 et 2007.</p> <p>Patients inclus : NN sous NP avec au moins 2 valeurs de BC ></p>	<p>Groupes non comparables pour le PN (923 g dans le groupe UDCA vs 1290 g, p=0,01) et l'AG (27 dans le groupe UDCA vs 31 SA, p=0,006). Nb de jours de TPN plus haut dans le groupe UDCA (40 vs 31 jours).</p>

<p>neonates.</p>				<p>non traité.</p> <p>Objectifs secondaires : comparer le gain pondéral et les valeurs pics de marqueurs hépatiques. Survenue d'ECUN notée (en tant que marqueur de sécurité).</p>	<p>2mg/dL.</p> <p>AUDC : posologie, initiation et durée laissés à l'appréciation du médecin.</p> <p>Guérison définie comme une BC < 2mg/dL.</p> <p>118 patients inclus (64 traités par AUDC, 54 dans le groupe contrôle).</p> <p>Analyse supplémentaire en incluant seulement les patients chez qui l'AUDC a été introduit dans les 14 premiers jours de la cholestase.</p> <p><u>Niveau de preuve</u> : NP4</p>	<p>Posologie moyenne d'AUDC : 25 mg/kg/j. AUDC introduit en moyenne 24 jours après le diagnostic de cholestase pour une durée moyenne de 39 jours.</p> <p>9 décès, 2 par ECUN, aucun décès directement lié à la cholestase, aucune ECUN dans le groupe AUDC.</p> <p>Durée de la PNAC plus importante dans le groupe AUDC (79 j vs 50 j, p=0,001).</p> <p>En analyse multivariée, durée de la cholestase associée à la valeur maximale de Bilirubine et à la durée de la NP.</p> <p>Le traitement par AUDC est associé à une baisse plus rapide de la Bilirubine (0,08 mg/dL/j vs 0,06 mg/dL/j, p=0,009) et à une meilleure croissance pondérale.</p> <p>Pas de différence de durée de la PNAC si AUDC introduit dans les 14 premiers jours.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, PN et AG plus bas et durée de la NP plus importante dans le groupe traité par AUDC.</p>
-------------------------	--	--	--	--	---	---

<p>Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management.</p>	<p>Tufano M. Naples, Italy.</p>	<p>Acta paediatrica .</p>	<p>2009</p>	<p>Evaluer l'effet de l'AUDC chez des nouveau-nés cholestatiques.</p>	<p>Etude rétrospective entre 01/05 à 08/07.</p> <p>Inclusion de 1289 NN. 27 avaient une cholestase. 25/27 était des nouveau-nés prématurés, 22/27 avaient un RCIU, 24/27 recevaient une NP.</p> <p>L'AUDC était donné à 19 NN à la posologie de 30 mg/kg/j pour une durée moyenne de 10,5 jours (1 à 39 jours).</p> <p>Patients traités et non traités comparables pour l'AG le PN et la durée de la NP.</p> <p><u>Niveau de preuve</u> : NP4</p>	<p>3 semaines après le début du traitement, pas de modification des paramètres biologiques entre les NN traités par AUDC et non traités : BT 5,3+/-1,7 vs 5,9+/-3,7 mg/dL (p=0,21) ; BC 4,2+/-1,4 vs 3,1+/-2,49 mg/dL (p=0,47).</p> <p>4 enfants traités et 4 enfants non traités sont décédés (p=0,18).</p> <p>L'AUDC ne semble pas avoir d'effet sur le devenir de la cholestase.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, population hétérogène, durée du traitement hétérogène.</p>
<p>Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants.</p>	<p>Al-Hathlol K. Neonatology Division, Department of Paediatrics, King Fahad National Guard Hospital, Kingdom of</p>	<p>Singapore medical journal.</p>	<p>2006</p>	<p>Evaluer l'effet de l'AUDC sur les nouveau-nés prématurés (PN <1500 g) avec une pathologie digestive et une PNAC persistante malgré l'arrêt de la NP et une NE</p>	<p>Etude rétrospective entre 07/99 à 06/01.</p> <p>Etude de 13 NN, entre 24 et 34 semaines d'AG, qui ont reçu 2 semaines de NP pour une pathologie digestive (ECUN++ et atrésie intestinale) avec</p>	<p>Durée moyenne de NP de 62+/-7 jours, survenue d'une PNAC à un âge moyen de 36+/-2 jours, début de l'UDCA à 79+/-6 jours pour une durée moyenne de 85 +/- 17 jours.</p> <p>Le traitement par AUDC, instauré dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la NP, était associé à une réduction significative de la</p>

	Saudi Arabia.			exclusive.	<p>une PNAC (BD > 34μmol/L) persistante.</p> <p><i>Exclusion des causes virales, hypothyroïdie, galactosémie, infection urinaire ; échographie systématique.</i></p> <p>AUDC 15 à 20 mg/kg/j jusqu'à normalisation des paramètres biologiques.</p> <p><u>Niveau de preuve : NP4</u></p>	<p>bilirubine directe et totale (p=0,0001) et des ASAT (p=0,001). Baisse des taux d'ALAT, PAL et GGT mais de manière non significative.</p> <p>La survenue d'un sepsis interfère avec l'effet de l'AUDC (réascension des taux de bilirubine).</p> <p>Pas d'effets secondaires notés.</p> <p><u>Limites</u> : type d'étude, pas de groupe contrôle.</p>
Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis.	Chen CY. Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taiwan.	The journal of pediatrics.	2004	Evaluer l'effet de l'AUDC chez les nouveau-nés prématurés avec une PNAC.	<p>Etude de cohorte rétrospective entre 01/90 et 12/02.</p> <p>Patients inclus : prématurés avec PN < 1500 g, données médicales complètes, NP > 2 semaines, cholestase (BC > 2 mg/dL). Exclut si autre cause de cholestase ou antécédent de chirurgie abdominale.</p> <p>30 NN inclus (12 dans le</p>	<p>Groupes comparables pour l'AG le PN la durée de jeûne et de NP.</p> <p>Durée de cholestase plus courte dans le groupe UDCA que dans le groupe contrôle (62,8\pm10,7 vs 92,4\pm8,8 jours, p=0,006).</p> <p>Taux de bilirubinémie inférieurs dans le groupe UDCA.</p> <p>Pas d'effets secondaires notés.</p> <p><i>Apparition d'une cholestase à 37\pm2,6 jours de vie après 31\pm2,2 jours de NP.</i></p>

					<p>groupe UDCA, 18 dans le groupe contrôle)</p> <p>UDCA : 10 à 20mg/kg/j pour les 5 premiers NN puis 30 mg/kg/j pour les 7 suivants.</p> <p>Traitement pendant 14 jours.</p> <p><u>Niveau de preuve</u> : NP4</p>	<p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>
<p>Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment.</p>	<p>Levine A.</p> <p>Division of Gastroenterology and Nutrition, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel.</p>	<p>Journal of pediatric endocrinology and metabolism.</p>	<p>1999</p>	<p>Evaluer l'effet de l'AUDC chez les nouveau-nés prématurés avec une PNAC.</p> <p>Critère de jugement principal : réponse de la bilirubine, des ALAT/ASAT, PAL après une période d'un mois.</p>	<p>Etude rétrospective observationnelle.</p> <p>Inclusion de 6 NN prématurés.</p> <p>AUDC donné à une posologie comprise entre 15 et 30 mg/kg/j.</p> <p><u>Niveau de preuve</u> : NP4</p>	<p>Diminution de la bilirubinémie d'une façon précoce après 2 semaines de traitement chez tous les NN, diminution des transaminases chez 3 NN, pas de modification de l'activité des PAL.</p> <p>Effet rebond constaté chez 2 NN chez qui l'AUDC a été arrêté d'une façon transitoire avec, secondairement, une amélioration après la reprise du traitement.</p> <p>Aucun effet secondaire de l'AUDC noté.</p> <p><i>Apparition d'une cholestase à 47+/-17 jours de vie après 42+/-15jours de NP.</i></p> <p><u>Limites</u> : type d'étude.</p>

Le serment d'Hippocrate.

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré) et méprisée si j'y manque.