



HAL
open science

Profil évolutif des atrésies des voies biliaires : à propos d'une cohorte d'enfants suivis au CHU Amiens-Picardie entre 2012 et 2023

Anis Boudiaf

► To cite this version:

Anis Boudiaf. Profil évolutif des atrésies des voies biliaires : à propos d'une cohorte d'enfants suivis au CHU Amiens-Picardie entre 2012 et 2023. *Pédiatrie*. 2024. dumas-04688771

HAL Id: dumas-04688771

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04688771>

Submitted on 5 Sep 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2024

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE PEDIATRIE

Profil évolutif des atrésies des voies biliaires :
A propos d'une cohorte d'enfants suivis au CHU
Amiens-Picardie entre 2012 et 2023

Thèse N° 2024 - 61

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MARDI 18 Juin 2024

Par Monsieur Anis BOUDIAF

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

MEMBRES DU JURY : Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur André LEKE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

A,

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du Service de soins intensifs et médecine néonatale

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie sincèrement pour votre expertise et vos conseils avisés tout au long de mon internat. Vous aviez su expliquer simplement des concepts flous notamment concernant le système hospitalier, la qualité de soin et la néonatalogie.

A,

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service de Pédiatrie Médicale et Médecine de l'Adolescent

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude, pour votre encadrement et votre soutien tout au long de mon internat. Votre passion pour la pédiatrie en général et pour l'hépatologie, la gastroentérologie et la nutrition pédiatriques en particulier, ont considérablement enrichi mon apprentissage et ont été une source constante de motivation.

Je vous suis particulièrement reconnaissant(e) pour la patience et l'attention que vous avez accordées à chacune de mes questions, ainsi que pour les discussions stimulantes qui ont élargi ma perspective académique.

Merci pour votre engagement et votre soutien.

A,

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Explorations fonctionnelles du système nerveux pédiatrique

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail.

Je vous remercie chaleureusement de cet honneur que vous me faites.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A,

Monsieur le Docteur André LEKE

Praticien Hospitalier

Ancien chef du Service de soins intensifs et médecine néonatale

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je vous remercie de siéger à mon jury de thèse mais aussi pour vos enseignements en nutrition néonatale.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A, ma mère qui a toujours été un soutien indéfectible tout au long de mon parcours initialement scolaire puis universitaire. Malgré la distance et les péripéties épidémiques et politiques, elle a pu m'apporter un appui et un accompagnement certain. Beaucoup de ses sacrifices ont été concrétisés ce jour. Je t'aime Maman.

A, mon père qui m'a longtemps soutenu physiquement et spirituellement dans plusieurs épreuves que j'ai pu rencontrer dans mon avancée. Je le remercie chaleureusement pour sa présence constante. Je t'aime Papa.

A, ma femme que j'ai eu l'honneur de rencontrer au cours de ma formation générale en sciences médicales. Depuis, nous avons progressé, ensemble, dans l'internat en dépit des difficultés matérielles, morales et spirituelles. Merci d'illuminer chaque jour et d'adoucir la vie par ton amour et ta délicatesse. Merci d'être présente à chaque moment. Que dieu garde notre sentiment intact à travers le temps. Je t'aime Nesrine.

A mes grands-parents, qui ont toujours exprimés leur amour et leur totale confiance en mes capacités. Grand-père Aïssa, je pense à toi.

A, mon frère Imad qui a été un soutien incommensurable. Merci pour ces beaux moments qu'on a partagés ensemble à Daumesnil. Merci pour ta présence à mes coté.

A, ma belle-sœur, qui a su nous apporter de nouvelles lumières dans notre famille.

A, mon jeune Frère, qui a bien subtilisé la place du benjamin. Merci aux rares moments qu'on partage en vacances.

A, ma famille qui a su garder intact l'amour qu'on partage malgré la distance et les mers qui nous séparent.

A, ma belle-famille qui m'a accueilli comme un des leurs et m'a soutenu depuis maintenant 3 ans.

A, mes amis avec qui on a tenté l'aventure en France. Quelques soit les résultats nous sommes restés unis. Amine, Ikram, Ilyes, Leïna, Manil, Marie, Melissa, Sabri je vous porte dans mon cœur

A, mes nouveaux amis que j'ai pu rencontrer et appris à connaître. Merci de votre présence quotidienne. Kahina, Samir, Bilal, Mohamed, Benoite, Pierre, Catarina, Joao, Saï, Mathilde et Mathilde, Océane, Safia, Sanaa, Rayane et Sami je vous remercie des moments sympas qu'on passe ensemble.

A, Bouziane, qui a été un médecin d'un grand impact dans ma vie avec ses conseils avisés. Il est chaque jour une source d'inspiration.

A, Nacereddine, qui m'a donné envie d'exercer ce métier.

A, Moatez qui m'a beaucoup encouragé dans cette voie.

A mes co-internes amis, Antonine, Céline, Charlotte, Christelle, Clara, Emeline, Hadiza, Justine, Kenza, Leila, Natacha, Sophie, Yasmine et Yasmine.

A nos Docteurs juniors inspirants, Antoine, Lisa, Florian, Solène, Julie et Frédérique

A mes co-internes avec qui on passe de bons moments Anthéa, Charlotte, Evan, Hugo, Manon, Tasnim, Aurelien et Camille et tous les autres internes de pédiatrie.

A, mes chefs que j'ai pu connaître tout au long de mon internat et qui m'ont accompagné et formé.

- L'équipe de pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent : Audrey, Axelle, Céline, Émilie, Gwendoline, Karine et Maya.
- L'équipe de réanimation pédiatrique : Coralie, François, Ghida, Guy, Laurent, Lisa, Mickaël, Sandrine, Stéphanie, Christelle.
- L'équipe de pneumologie pédiatrique : Arnaud, Cinthia et Fanny
- L'équipe de réanimation néonatale de Senlis : Mohammed, Said, Yacine, Hamza et Sofiane
- L'équipe de bactériologie : Emeline, Emilie, Morgane et Sophie
- L'équipe de pédiatrie du CHAM : Amélie-Anne, Emilie, Houcine, Maha, Nizar et Sylvie.
- Aux chefs que j'ai connu en Garde : Arda, Sabine, Elise, Maelle, Bérangère, Come et Hyppolite.

A toutes les équipes paramédicales des services dans lesquels je suis passée, infirmiers, infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puériculture, aides-soignants, aides-soignantes et les secrétaires dont on ne dira jamais assez l'importance.

A ces êtres chers qui nous ont quittés, je veux vous dire aujourd'hui que malgré les hauts et les bas, malgré les doutes et les difficultés, j'y suis arrivée. A Abir, ma cousine, avec qui on passait de très bons moments.

Une pensée à toutes les personnes opprimées sur terre. On leur espère une vie paisible en bonne santé comme on s'attendrait de par notre beau métier.

Table des matières

1	Introduction	- 15 -
1.1	Embryologie	- 15 -
1.2	Anatomie et physiologie hépatique périnatale	- 16 -
1.2.1	Physiologie hépatique	- 16 -
1.2.2	Anatomie hépatique	- 17 -
1.3	Formes cliniques.....	- 20 -
1.3.1	Atrésie des voies biliaires isolée	- 21 -
1.3.2	Atrésie des voies biliaires associée à d'autres atteintes congénitales.	- 21 -
1.3.3	Atrésie des voies biliaires kystiques.	- 22 -
1.3.4	Classification anatomique.	- 22 -
1.4	Diagnostic.....	- 23 -
1.4.1	Anténatal	- 23 -
1.4.2	Période périnatale.	- 23 -
1.5	Diagnosics différentiels.....	- 29 -
1.5.1	Mucoviscidose	- 29 -
1.5.2	Kyste du Cholédoque	- 29 -
1.5.3	Syndrome d'Alagille.	- 29 -
1.5.4	Déficit en Alpha-1-Antitrypsine	- 30 -
1.5.5	Autres diagnostics différentiels	- 30 -
1.6	Evolution et Traitements	- 31 -
1.6.1	Hépto-Porto-entérostomie	- 31 -
1.6.2	Evolution et complication	- 33 -
1.6.3	Transplantation	- 35 -
1.6.4	Objectif de l'étude	- 36 -
2	Population et méthodes	- 36 -
2.1	Population.....	- 36 -
2.2	Méthodes	- 36 -
2.3	Statistiques	- 37 -
2.4	Considérations éthiques.....	- 38 -
3	Résultats	- 39 -
3.1	Données générales.....	- 39 -
3.2	Résultats per-opératoires	- 42 -
3.3	Analyse de survie sans transplantation hépatique	- 45 -
3.4	Evolution des complications après l'HPE	- 45 -
3.5	Evolution biologique après l'HPE.....	- 50 -
3.6	Evolution après la transplantation hépatique.....	- 57 -

3.7	Evolution nutritionnelle.....	- 57 -
4	Discussion	- 60 -
	Limites de l'étude.....	- 65 -
5	Conclusion	- 66 -
6	Références	- 67 -
7	Annexes	- 74 -
	Annexe 1 Score METAVIR.....	- 74 -
	Annexe 2 Elastométrie.....	- 75 -
	Annexe 3 Classification des VO	- 76 -
	Annexe 4 Campagne de sensibilisation	- 77 -
	Annexe 5 Figures supplémentaires	- 78 -

Liste des figures

Figure 1 Plaque ductale. Biopsie de foie à la 10ème semaine de gestation.	- 16 -
Figure 2 La segmentation hépatique	- 18 -
Figure 3 Anatomie de l'arbre biliaire et du réseau artériel hilare.....	- 19 -
Figure 4 Classification de KASAÏ	- 22 -
Figure 5 Signe de la corde triangulaire à l'échographie	- 24 -
Figure 6 Echographie d'une vésicule biliaire hypotrophique	- 25 -
Figure 7 Signe de la corde triangulaire à l'IRM.	- 26 -
Figure 8 IRM de la triade spectrale	- 26 -
Figure 9 Coupe histologique d'une prolifération ductulaire	- 27 -
Figure 10 Coupe histologique d'une biopsie hépatique montrant les bouchons biliaires intrahépatiques.	- 27 -
Figure 11 Cholangiographie per-opératoire.	- 28 -
Figure 12 Chirurgie de l'Atrésie des voies biliaires.	- 32 -
Figure 13 Diagramme de flux montrant la sélection des patients participants à l'étude	- 39 -
Figure 14 Âge de la réalisation d'une hépato-porto-entérostomie.....	- 43 -
Figure 15 Diagramme de survie sans transplantation hépatique.....	- 45 -
Figure 16 Âge de survenue des principales complications de l'AVB.....	- 47 -
Figure 17 Evolution du TP en fonction du temps et de la TH	- 51 -
Figure 18 Evolution de la bilirubine conjuguée en fonction du temps et de la TH	- 52 -
Figure 19 Evolution de la GGT en fonction de du temps et de la TH	- 53 -
Figure 20 Evolution de l'ALAT en fonction de du temps et de la TH	- 55 -
Figure 21 Evolution de l'ASAT en fonction de du temps et de la TH.....	- 56 -
Figure 22 Evolution de l'albuminémie en fonction du temps	- 59 -
Figure 23 Taux d'albuminémie en fonction du temps et de la TH.	- 59 -

Liste des Tableaux

Tableau 1 Caractéristiques cliniques de la population étudiée	- 40 -
Tableau 2 Données cliniques au diagnostic	- 41 -
Tableau 3 Données biologiques au diagnostic	- 41 -
Tableau 4 Données échographiques au diagnostic.....	- 42 -
Tableau 5 Données chirurgicales et per-opératoires	- 44 -
Tableau 6 Caractéristiques de l'HTP	- 46 -
Tableau 7 Caractéristique des complications infectieuses après l'HPE	- 47 -
Tableau 8 Autres complications de l'AVB en post HPE	- 49 -
Tableau 9 Evolution du taux de prothrombine après l'HPE	- 50 -
Tableau 10 Evolution de la bilirubinémie conjuguée après l'HPE	- 52 -
Tableau 11 Evolution des Gamma Glutamyl Transférases sanguines	- 53 -
Tableau 12 Evolution des ALAT	- 54 -
Tableau 13 Evolution des ASAT	- 56 -
Tableau 14 Dosages des vitamines liposolubles	- 57 -
Tableau 15 Survie avec foie natif des enfants porteur d'AVB après HPE selon des études antérieures	- 60 -
Tableau 16 Caractéristiques des cohortes d'AVB	- 61 -
Tableau 17 Evolution des paramètres biologiques dans des cohortes d'AVB	- 62 -
Tableau 18 Proportion de patients transplantés dans des cohortes d'AVB	- 63 -
Tableau 19 Complications de la TH dans des cohortes d'AVB publiées	- 63 -
Tableau 20 Prévalence de la carence en vitamine liposolubles dans des cohortes d'AVB .	- 64 -

Abréviations

AAT : Alpha-1-Antitrypsine

ALAT : Alanine amino-transférase

ASAT : Aspartate amino-transférase

AVB : Atrésie des voies biliaires

CFTR : Régulateur de transport de la mucoviscidose (cystic fibrosis transporter regulator) en français

CHU : Centre hospitalier universitaire

CHUAP : Centre hospitalier et universitaire Amiens Picardie

CMV : Cytomégalovirus

DS : Déviations standards

ESPGHAN : Société européenne d'hépto-gastroentérologie et nutrition pédiatrique (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

GGT : Gamma Glutamyl-Transférases

HPE : Hépto-porto-entérostomie (intervention de KASAI)

HTP : Hypertension portale

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Min : minimum

Max : maximum

N : Norme du laboratoire. Unité d'expression commune pour les enzymes hépatiques.

PCR : Amplification en chaîne par polymérase

PFIC : Cholestase intrahépatique familiale progressive

Q1 : 1^{er} quartile

Q3 : 3^{ème} quartile

TH : Transplantation hépatique

TP : Taux de prothrombine

VB : Vésicule biliaire

VBEH : Voies biliaires extra hépatiques

VBIH : Voies biliaires intra hépatiques

VO : Varices œsophagiennes

VoB : Voies biliaires

1 Introduction

1.1 Embryologie

L'organogénèse du foie commence à environ 18 jours post fertilisation avec l'apparition d'un renflement du *septum transversum* au niveau de la face ventrale de l'intestin primitif. (1)

L'interaction entre ce renflement hépatique et le mésoderme cardiaque d'une part et les cellules de l'épithélium endodermique d'autre part, permettent le développement des ébauches des structures hépatiques. Dès la 6^{ème} semaine, on arrive à différencier deux structures : une portion crâniale « solide » dite *pars hepatica* à l'origine des hépatocytes et des cholangiocytes intrahépatiques et une portion caudale dite *pars cystica* à l'origine des voies biliaires extra hépatiques (VBEH). (1-4)

Jusqu'à la 8^{ème} semaine, les structures biliaires extra hépatiques en contact avec l'intestin primitif se développent. Elles sont d'emblées et de façon définitive creuses. Leur développement s'effectue vers le parenchyme hépatique du 29^{ème} au 34^{ème} jour d'embryogenèse. Un renflement à la partie antéro-latérale des canaux biliaires apparait et se différencie en vésicule biliaire (VB). (2) *La pars cystica* est originaire de la VB, le canal biliaire, le cholédoque dans sa partie intra et extra pancréatique et d'une partie du pancréas. (4)

Le canal hépatique est, de son côté, originaire de la *pars hepatica*. Vers le 34^{ème} jour de gestation, se développe une structure tubulaire en forme d'entonnoir sans différenciation. A la 5^{ème} semaine de gestation, une colonisation cellulaire endodermique est à l'origine de la ramification de la voie biliaire pré-hépatique. A la 12^{ème} semaine de gestation, des structures tubulaires du canal hépatique commun droit et gauche peuvent être mises en évidence. (2,3)

Inversement, les voies biliaires intra-hépatiques (VBIH), à la 7^{ème} semaine de développement et sous l'influence des cellules endodermiques, se différencient au sein du parenchyme hépatique en développement. En effet, les hépatoblastes de la *pars hepatica* sont bipotents pouvant se différencier en hépatocytes définitifs ou cholangiocytes. Ceux qui sont au contact de la veine porte dont le diamètre est le plus important reçoivent un signal de prolifération et s'organisent sous forme de « cordons » pluristratifiés longeant le réseau endothélial du futur arbre veineux portal. (2,4) Au fur et à mesure, ces cordons vont évoluer en « tubules » avec une paroi d'hépatoblastes unistratifiée puis bistratifiée (4,5) Cette Organisation est nommée plaque ductale. Une migration cellulaire s'opère progressivement créant une structure tubulaire entourée par la plaque ductale (*Figure 1*) (6). Enfin, vers la 12^{ème} semaine, on note la disparition

de cette plaque avec une différenciation des hépatoblastes en cholangiocytes. (2,3,5,6) Ainsi, contrairement aux VBEH, les VBIH sont initialement « obturées » ne possédant pas de lumière. (4)

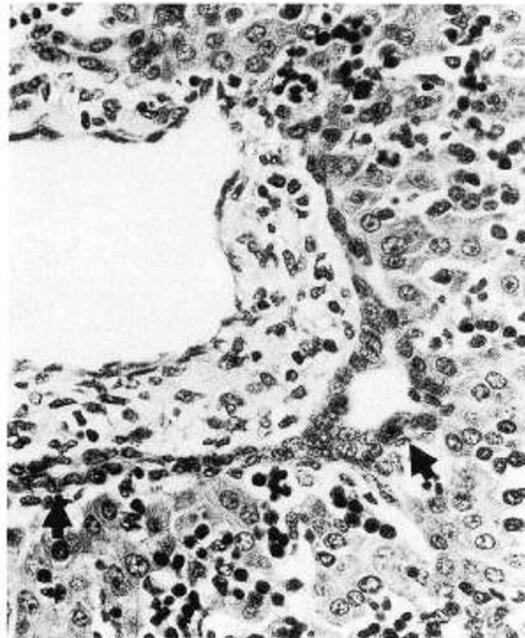


Figure 1 Plaque ductale. Biopsie de foie à la 10ème semaine de gestation. (6)

1.2 Anatomie et physiologie hépatique périnatale

1.2.1 Physiologie hépatique

1.2.1.1 Homéostasie du glucose

Les hépatocytes permettent le maintien de la glycémie en synthétisant le glycogène et le glucose. En période prandiale, ils synthétisent le glycogène par la glycogénogenèse, permettant un stockage énergétique. Lors du jeûne, les hépatocytes peuvent libérer du glucose en mobilisant les réserves de glycogène via la glycogénolyse. (7–9)

La création de la première réserve de glycogène est maximale juste avant le terme. Elle est totalement consommée en postnatal durant les 1^{ères} heures de vie. (7)

1.2.1.2 Métabolisme lipidique

Le métabolisme lipidique est essentiel à la vie post-natale. Le lait maternel est riche en acide gras. La bêta oxydation des acides gras est rapidement acquise durant les premiers jours de vie. En période de jeûne, une suppléance par l'oxydation des acides gras permet de palier le déficit énergétique. Un excès énergétique glucidique inhibe l'oxydation lipidique et induit la production de triglycérides. (7,8)

1.2.1.3 Synthèse protéique

Le foie est impliqué dans la synthèse protéique. On observe une synthèse précoce d'albumine et d' α -fœtoprotéine (protéine fœtale dominante). Progressivement, un enrichissement typologique des protéines synthétisées en fibrinogènes, transferrine et lipoprotéines entre autres apparait. (7)

1.2.1.4 Détoxification et conjugaison

En période néonatale, la fonction de détoxification et de conjugaison est quantitativement restreinte. (7). L'activité de conjugaison est plus faible en période néonatale et se développe rapidement en post natal alors que l'activité de sulfonation reste conservée. (7,10)

1.2.1.5 Excrétion biliaire

L'excrétion biliaire est étroitement liée à la synthèse de sels biliaires. Ce sont des produits de dégradation du cholestérol et sont incorporés dans des micelles de phospholipides et cholestérol pour leur excrétion au niveau digestif. Secondairement, ils sont métabolisés en acides biliaires au niveau intestinal. Leur présence est nécessaire notamment à l'absorption de molécules lipophiles et de vitamines. En grande partie, ils sont réabsorbés dans le cadre du cycle entéro-hépatique. Le reste, ayant échappé à l'absorption intestinale est secondairement métabolisé par le microbiote intestinal permettant la sélection et la nutrition des bactéries qui le composent. (7,11)

La concentration intra-intestinale d'acides biliaires est initialement très faible. elle atteint rapidement des concentrations importantes permettant une absorption optimale des lipides. (7)

A noter, l'absorption intestinale d'acides biliaires et une clairance hépatiques immature causent une élévation de la concentration sérique en acides biliaires non pathologique chez le nouveau-né. Au fur à mesure du développement de l'enfant cette concentration tend vers les valeurs adultes. (7)

1.2.2 Anatomie hépatique

Le foie est la glande le plus volumineuse du corps avec une masse pouvant aller jusqu'à 3% de la masse corporelle. (12)

1.2.2.1 Anatomie macroscopique

La position hépatique est maintenue par des attaches péritonéales nommées à tort ligaments hépatiques. On peut citer principalement le ligament falciforme en antéro-supérieur divisant le foie en lobe droit et gauche et les ligaments triangulaires en postérieur. (12,13)

Un système de segmentation théorique permet de diviser le foie en unité macroscopique fonctionnelle qui tient compte à la fois du système portal et des veines hépatiques. Chaque segment est drainé par un canal biliaire et possède une veine hépatique en regard. On décrit 8 segments : un pour le lobe caudé (segment I), 3 au foie droit (segments II, III et IV) et 4 au foie gauche (segments V, VI, VII et VIII). (12-14) (Figure 2)

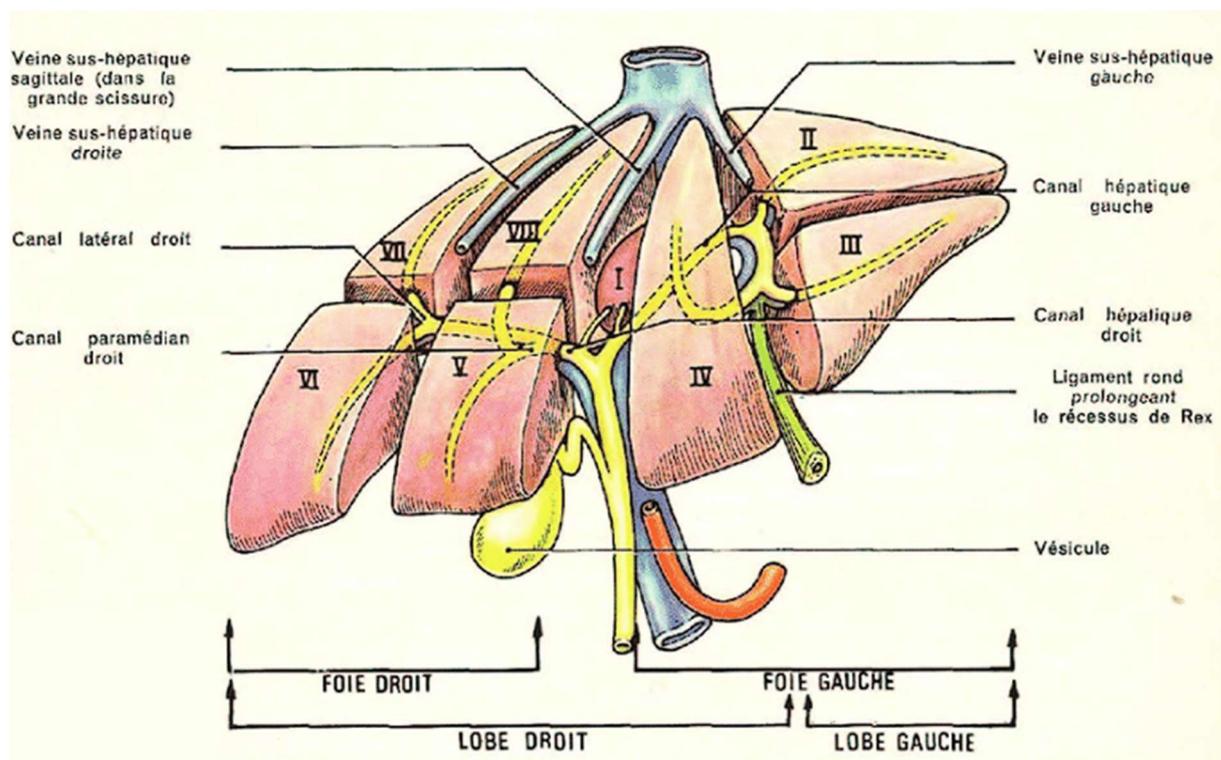


Figure 2 La segmentation hépatique. (14)

Au niveau du hile hépatique, on retrouve la confluence vasculaire et portale.

Le système artériel est caractérisé par la présence de l'artère hépatique commune issue fréquemment du tronc cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure se divisant dans la majorité des cas en artère hépatique gauche et droite. Certaines variations anatomiques subsistent.

Le système veineux portal arrive au niveau du hile hépatique à travers la veine porte issue de la veine mésentérique supérieure et la veine splénique. Il s'agit d'un des rares systèmes veino-

veineux de l'organisme. Il permet d'apporter les nutriments des viscères abdominaux jusqu'au foie.(12,13)

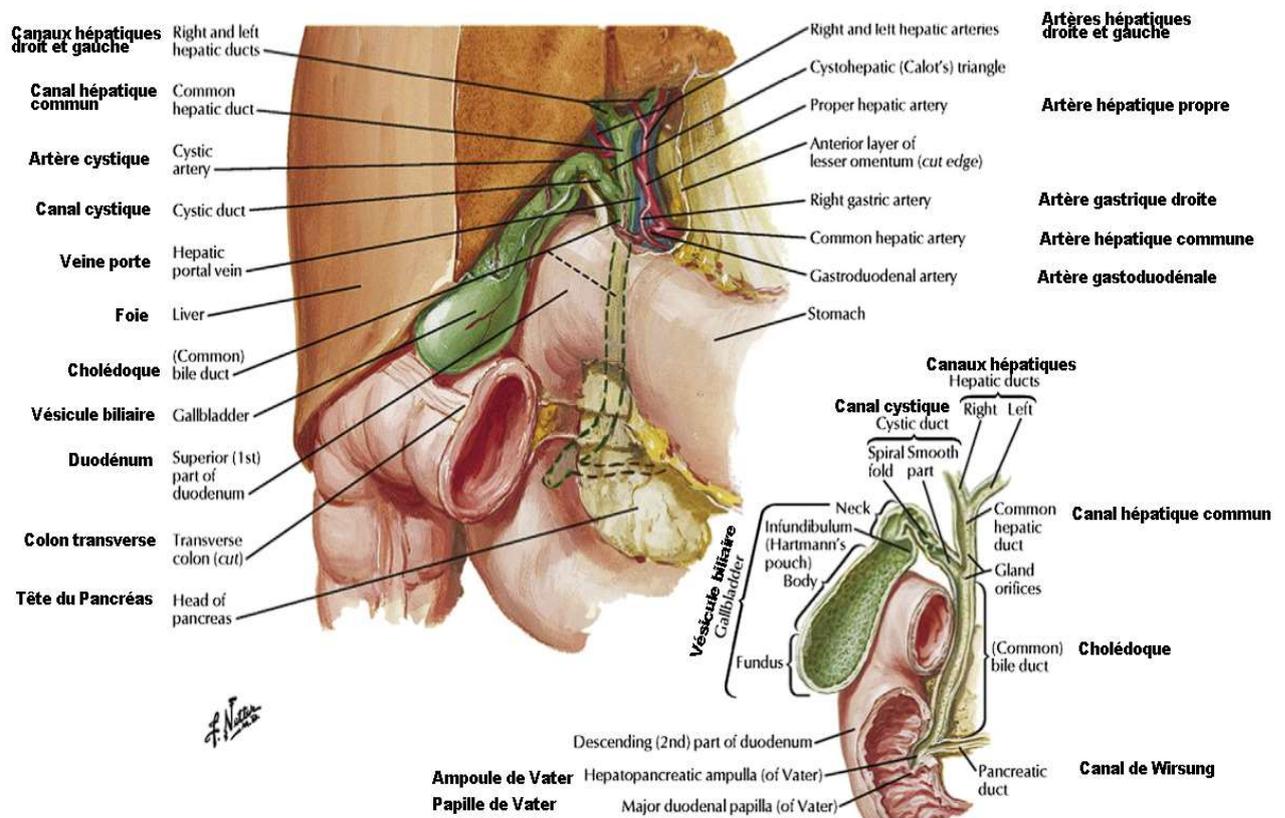


Figure 3 Anatomie de l'arbre biliaire et du réseau artériel hilaire. (16)

Le système biliaire se forme initialement par les canalicules biliaires au niveau intra hépatique qui se drainent progressivement dans des canaux de diamètre plus important. La confluence des canalicules biliaires droits et gauches se drainent respectivement dans le canal hépatique droit et gauche. Au niveau du hile hépatique, les deux canaux se rejoignent et forment le canal hépatique commun. Parallèlement, la VB se prolonge par le canal cystique et rejoint le canal hépatique commun pour former le cholédoque. Celui-ci traverse le pancréas pour rejoindre le Wirsung et draine la bile au niveau du duodénum. (12,13,15,16) (Figure 3)

1.2.2.2 Anatomie microscopique ou histologie

Le lobule hépatique est l'unité fonctionnelle de base du foie. Il s'organise en une forme géométrique hexagonale centrée par une unique veine centrale et délimitée par six triades biliaires regroupant chacune une veine portale, un canalicule biliaire et une artère hépatique.

Le tissu endothélial est particulier par son caractère sinusoidal Les cellules sont faiblement liées permettant de maximiser les échanges en dioxygène au niveau artériel et en nutriments au niveau veineux portal. Le réseau vasculaire traverse à chaque étage le lobule de manière hépatopète et rejoint la veine centrale maximisant les échanges. Un gradient d'oxygénation et de nutriment permet de créer plusieurs zones fonctionnelles. Les hépatocytes à l'extérieur du lobule seront par exemple spécialisés en bêta-oxydation des acides gras et les hépatocytes centraux en cétogénèse. Le réseau biliaire est au contraire centrifuge récupérant les acides biliaires, les produits de dégradations et de détoxification et la bile pour l'excrétion biliaire à l'extrémité du lobule hépatique.(17–19) (Annexe 5: *Figure annexe 3*)

On peut retrouver des cellules de Küpffer souvent en relation directe avec les cellules endothéliales. Leur activité est vraisemblablement immunitaire avec un rôle de phagocytose.

Le tissu situé entre les hépatocytes et les cellules endothéliales est le stroma hépatique. Celui-ci contient des cellules de Ito qui ont une fonction d'adipocytes, des cellules stellaires dont la fonction est peu connue mais qui ont probablement une fonction réservoir de vitamine A et une fonction de fibrinogénèse et un tissu fibreux à base de collagène type III (6,17,18) (Annexe 5: *Figure annexe 4*)

1.3 Formes cliniques

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une pathologie malformative oblitérante touchant les VBIH et VEBH avec une atteinte variable. Elle se caractérise par une interruption de l'arbre biliaire. L'étiologie n'est pas connue à ce jour et plusieurs hypothèses ont été émises. (20,21) L'origine infectieuse a été évoquée et plusieurs virus ont été étudiés tels que les réovirus, le virus Epstein Barr, le rotavirus et le parvovirus B19. Le seul virus ayant montré une corrélation sans montrer une causalité est le cytomegalovirus (CMV). (20–22) Une hypothèse inflammatoire a été avancée. En effet, il est noté une augmentation de certaines protéines de l'inflammation tels que ICAM-1 (molécule d'adhésion intracellulaire) et VCAM (molécule d'adhésion vasculaire) en période néonatale. (20). De plus, un déficit immunitaire humorale et cellulaire en T régulateur pourrait favoriser les infection virales causant l'AVB.(20) Au

contraire une réponse inflammatoire excessive pourrait endommager les voies biliaires (VoB) qui causerait l'AVB. (21)

On distingue plusieurs entités nosologiques. (7,23)

1.3.1 Atrésie des voies biliaires isolée

La forme clinique la plus fréquente est l'AVB isolée, sans autre anomalie anatomique ou physiologique associée. (20,24)

1.3.2 Atrésie des voies biliaires associée à d'autres atteintes congénitales.

On note la présence d'AVB qui s'intègre dans un ensemble de malformations d'organes. Celles-ci sont minoritaires (environ 20% des AVB). Parmi ces dernières, l'AVB est le plus souvent associée à une malformation splénique et s'intègre dans le syndrome de polysplénie aussi connu sous l'acronyme BASM (Biliary atresia with splenic malformation) soit « AVB avec malformations splénique ». Dans ce syndrome, on peut retrouver une authentique polysplénie soit la présence de plusieurs masses de tissus splénique dans la cavité abdominale ou une asplénie. Il est fréquemment associé à un trouble de la symétrie tel qu'un *situs inversus* ou une malrotation du tube digestif, une anomalie malformative vasculaire abdominale et cardiaque. Compte tenu du syndrome malformatif, l'hypothèse étiologique principale est l'anomalie congénitale atteignant le développement embryonnaire à la 6^{ème} semaine de gestation. En effet, Il s'agirait d'une anomalie qui affecte la migration du diverticule hépatique à travers le mésenchyme. Le processus exact reste inconnu à ce jour. (20,25) Plusieurs études de cohortes ont mis en évidence des facteurs de risques. On note des facteurs congénitaux tels que le diabète gestationnel et génétiques tels que la présence d'une mutation du gène CFC-1 (codant pour les protéines de l'inflammation CFC nécessaire à la latéralisation dans l'embryogénèse) ou de genre (le syndrome de polysplénie est plus fréquent chez les filles). La population asiatique, malgré un taux d'incidence plus important d'AVB, ont moins de syndrome de polysplénie. (5,7,24,26,27).

De même, le syndrome des yeux de chat (Cat-Eyes Syndrome CAS) se manifeste classiquement par un colobome iridochoroïdien, des sinus ou tubercules prétragiens et des anomalies anorectales. Des anomalies du septum interventriculaire ou une transposition des gros vaisseaux sont décrites. L'étiologie génétique semble très probable. Effectivement, plusieurs études de cas rapportent une aneuploïdie des chromosomes 22 et 11 associés au CAS. Le mécanisme de la malformation est quant à lui mal connu. (24,28)

1.3.3 Atrésie des voies biliaires kystiques.

L'AVB kystique survient dans environ 10% des cas d'AVB. Elle se caractérise par la présence d'un kyste c'est-à-dire un renflement biliaire en amont ou en aval d'une atrésie. Cette anomalie pourrait être expliquée par un évènement ischémique de la VoB distale causant une dilatation proximale. Cette forme est souvent associée à un bon pronostic. (7,22,24,29).

1.3.4 Classification anatomique.

Une classification morphologique macroscopique a été établie par un chirurgien infantile japonais au cours du 20^{ème} siècle. Cette « classification de KASAI » permet de classer les AVB en fonction du niveau d'atteinte des VoB. (30)

Elle se définit en fonction du reliquat biliaire extra-hépatique. (22,23) et *Figure 4*

Type I : oblitération du cholédoque (canaux cystique et hépatique commun perméables)

Type II :

Ila : oblitération du canal hépatique commun (canaux cystique et biliaire commun perméables).

Il existe parfois un kyste au niveau du hile.

Ilb : oblitération des canaux hépatique commun, cystique et cholédoque.

Type III : oblitération des canaux hépatiques principaux à partir des canaux hépatiques gauche et droit au niveau du hile hépatique jusqu'au cholédoque inclus (le plus fréquent, 90%). (22,30)

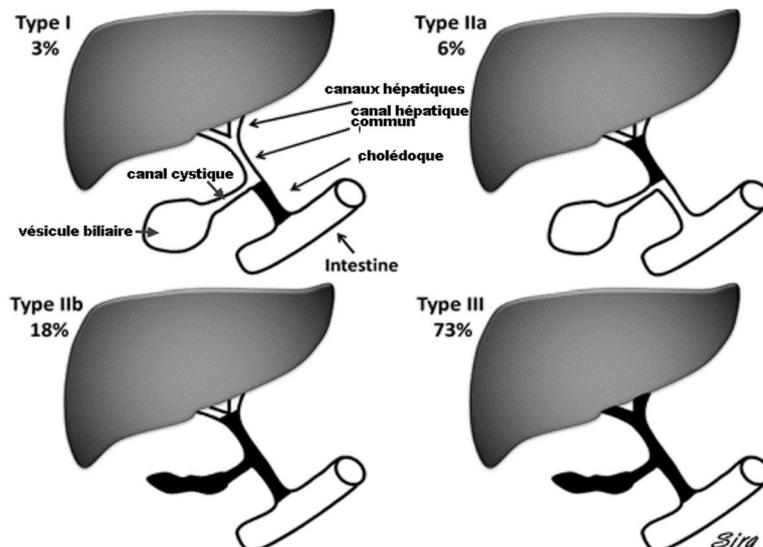


Figure 4 Classification de KASAI. (22)

1.4 Diagnostic

1.4.1 Anténatal

Le diagnostic anténatal est très difficile et demande une expertise particulière. Il peut être évoqué devant la présence d'un kyste au niveau du hile hépatique, une polysplénie ou au contraire une asplénie ou bien l'absence de VB à l'échographie morphologique du premier trimestre. Devant les anomalies précédentes, un diagnostic d'AVB peut être évoqué mais il est indispensable d'écarter d'autres pathologies telles que la mucoviscidose ou un syndrome malformatif sans atteinte hépatique. Dans la majorité des cas, le diagnostic de certitude ne peut être posé qu'en période néonatale.(23,31)

1.4.2 Période périnatale

1.4.2.1 Examen clinique

Le maître symptôme en période néonatale est l'ictère prolongé au-delà de la 2^{ème} semaine. De manière plus générale, on note la présence d'une hépatomégalie, des selles décolorés et des urines foncées. La difficulté du diagnostic réside sur la fréquence importante des ictères néonataux bénins. Cependant, un ictère prolongé est systématiquement à explorer et une AVB doit impérativement être évoquée. (7,22,23,30)

1.4.2.2 Les dosages biologiques

Les tests biologiques sont les 1^{ers} tests réalisés et permettent d'évoquer le diagnostic de l'AVB en caractérisant la cholestase. Il est aussi nécessaire d'évaluer la fonction hépatique. Pour cela, les dosages standards réalisés sont la bilirubine totale et conjuguée, les gamma glutamyl-transférase (GGT), l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT), le taux de prothrombine (TP), le facteur V et l'albuminémie.

Une hyperbilirubinémie, définie par une augmentation de plus de 20% de la normale, est essentiellement à bilirubine conjuguée. Celle-ci est associée à d'autres signes de cholestase comme une élévation des GGT. Les ASAT et les ALAT sont habituellement faiblement augmentés et l'étude de la coagulation par le TP et le facteur V montrent dans certains cas une baisse modérée. (7,23,30)

D'autre part, des dosages biologiques complémentaires sont nécessaires pour écarter les diagnostics différentiels. Ceux-ci seront abordés dans un chapitre dédié.

1.4.2.3 Echographie biliaire

L'échographie biliaire est souvent utilisée en première ligne dans une suspicion d'AVB notamment pour écarter les diagnostics différentiels.

A l'échographie, on peut observer deux signes majeurs. En premier lieu, on peut retrouver le signe de la « corde triangulaire » ou « triangular cord » (*Figure 5*)(32), qui correspond au reliquat fibreux de la voie ductale interrompue. Il s'agit d'une image hyperéchogène triangulaire ou rectangulaire visible à la face antérieure de la veine porte. Pour la positivité de ce signe, une épaisseur supérieure à 4 mm mesurée à l'échographie Type B est nécessaire. D'autre part, un diagnostic est évoqué devant l'absence de VB ou la présence d'une vésicule morphologiquement anormale. On note la triade dite « spectrale » ou « Ghost triad » (*Figure 6*). Elle correspond à une VB de taille inférieure à 19 mm avec un contour irrégulier et sans revêtement muqueux ou avec un revêtement muqueux incomplet. D'autres signes mineurs peuvent être associés. Par exemple une artère hépatique droite significativement plus large que la veine hépatique en regard. La présence d'une hépato-splénomégalie, d'une polysplénie, et d'un kyste portal sont des images observables dans cette pathologie mais ils demeurent aspécifiques. (7,22,32–34)

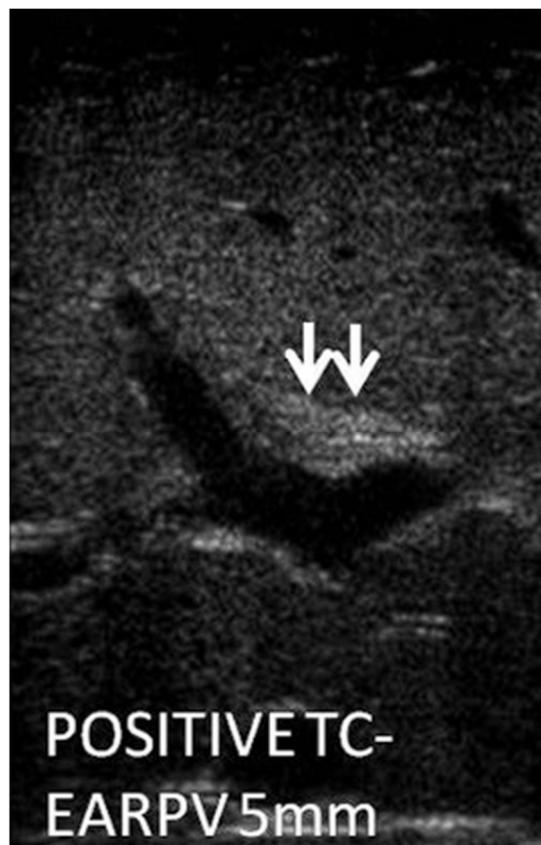


Figure 5 Signe de la corde triangulaire à l'échographie. Hyperéchogénicité de 5mm à la face antérieure de la veine porte. (32)

L'échographie biliaire est l'examen paraclinique le moins invasif et le plus disponible en clinique pour obtenir des arguments en faveur d'une AVB. Celle-ci se caractérise par la rapidité de réalisation, sa disponibilité et le caractère indolore. Sa sensibilité est modérée et variable au profit d'une bonne spécificité d'environ 90%. (22,34,35)



Figure 6 Echographie d'une vésicule biliaire hypotrophique (14 mm entre les deux croix à contour irréguliers. Ce signe est nommé "vésicule biliaire spectrale". (32)

1.4.2.4 Imagerie par résonance magnétique hépatique

L'IRM est un examen paraclinique parfois utilisé en deuxième recours quand l'échographie biliaire n'a pu poser diagnostic clair. Sa sensibilité de 98 % et sa spécificité de 80 à 90% en fait un bon examen de seconde intention. On peut retrouver des signes similaires à l'échographie tel que le « Triangular cord » (*Figure 7*) et « Ghost triad » (*Figure 8*) (35).



Figure 7 Signe de la corde triangulaire à l'IRM. (35)

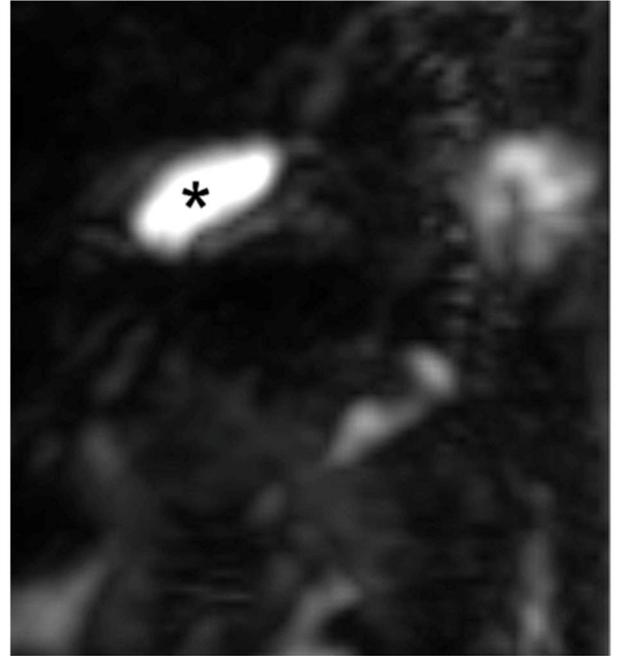


Figure 8 IRM de la triade spectrale

Absence de voies biliaires extra hépatiques avec une vésicule biliaire hypotrophique dont les contours sont irréguliers. (35)

De plus, la présence d'un canal cholédoque et d'une VoB principale anatomiquement normale rend moins probable le diagnostic. Il subsiste tout de même des faux positifs et négatifs. Certaines études ont montré une bonne performance diagnostique en associant l'IRM et l'échographie biliaire. (35)

1.4.2.5 Scintigraphie biliaire

La scintigraphie à l'iminodiacide n'a pas montré de résultats concluants dans le diagnostic en routine. Le principe se base sur le marquage radioactif d'un acide biliaire et son observation par la scintigraphie. Si celui-ci n'est pas éliminé à travers les VoB, un obstacle biliaire est mis en évidence. Ce test est très peu spécifique de l'AVB au vu des multitudes d'étiologies pouvant être à l'origine d'un arrêt ou d'un retard d'excrétion d'acide biliaires. (22,30,36,37)

1.4.2.6 Biopsie hépatique

La biopsie hépatique est un examen invasif mais peut permettre de montrer des signes histologiques évocateurs comme une prolifération ductulaire (Figure 9) (32) et une augmentation des volumes des VBIH. Dans certains cas, on peut retrouver des bouchons biliaires intrahépatiques. (Figure 10) (37) Cet examen paraclinique est très sensible et spécifique. (32,38)

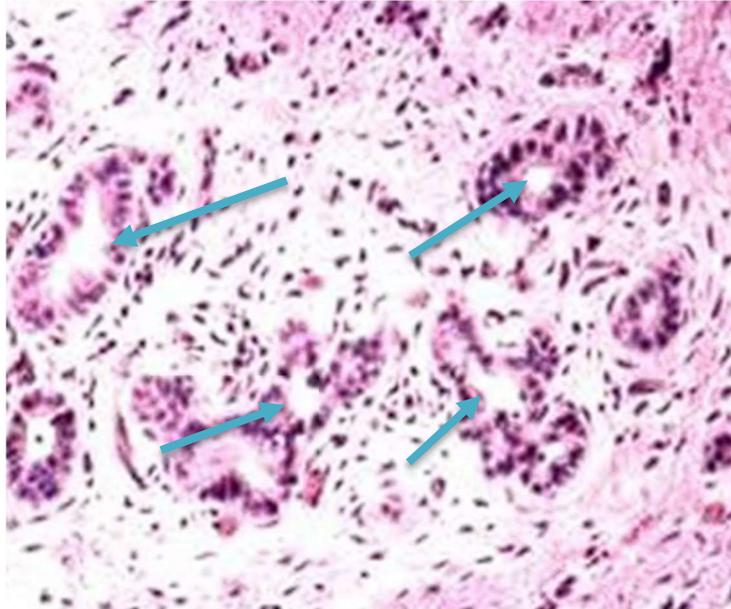


Figure 9 Coupe histologique montrant une prolifération ductulaire chez une enfant portant une AVB. (32)

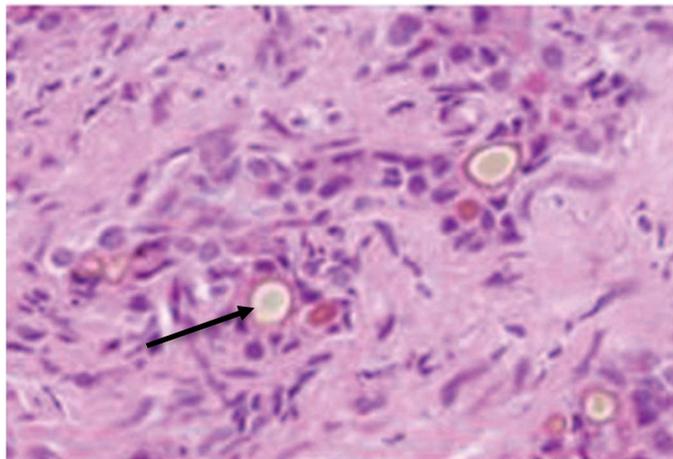
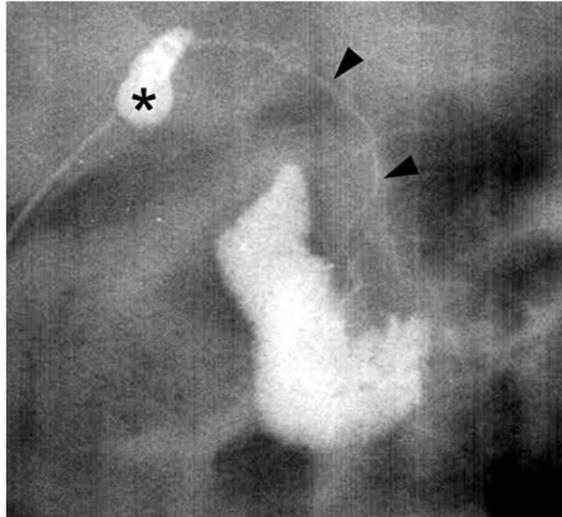


Figure 10 Coupe histologique d'une biopsie hépatique montrant les bouchons biliaires intrahépatiques. (37)

1.4.2.7 Cholangiographie peropératoire

Elle est souvent réalisée lors de l'exploration chirurgicale par laparotomie ou cœlioscopie dont elle constitue le 1^{er} temps. Elle peut être parfois également réalisée par voie percutanée et peut mettre en évidence l'absence de VBEH et VBIH perméables. Le diagnostic de certitude d'AVB peut être posé par cet examen. (23,35) (*Figure 11*)



Voie biliaire externe hypotrophique (Flèches) et Vésicule biliaire hypotrophique (Astérisque).

Figure 11 Cholangiographie per-opératoire. (35)

1.4.2.8 Autres explorations en perspective (MMP-7)

La MMP-7 est une métalloprotéinase de la matrice extracellulaire nécessaire au remodelage cellulaire notamment pendant le processus de fibrose. Elle est retrouvée dans les hépatocytes dès la 6^{ème} semaine de développement embryonnaire mais est rapidement inhibée. Il existerait une augmentation du taux sanguin de MMP7 chez les nouveau-nés présentant une AVB avec une bonne sensibilité et spécificité. Ce dosage pourrait, dans le futur, nous faciliter le diagnostic en diminuant le recours aux explorations invasives. (39–42)

1.4.2.9 Chirurgie exploratrice

La chirurgie exploratrice par laparotomie (technique de choix en France) ou par laparoscopie est le test diagnostique de référence. En effet, le diagnostic de certitude est établi *de visu* d'une VB et des VBEH atrophiques ou absentes au cours de l'intervention. En cas de doute, une cholangiographie per-opératoire peut être réalisée. (7,21,22). Une fois le diagnostic établi, un second temps chirurgical est réalisé (intervention de Kasai).

1.5 Diagnostics différentiels

1.5.1 Mucoviscidose

La mucoviscidose se manifeste, dans de rares cas, par une cholestase ictérique néonatale modérée associée à un iléus méconial. Cette pathologie implique le gène codant pour le CFTR (cystic fibrosis transporter regulator soit le régulateur de transport de la mucoviscidose) responsable de l'expression notamment au niveau des canaux biliaires et de la VB de la protéine CFTR qui est un canal qui permet l'échange d'ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. La réalisation d'un dosage de la trypsine immunoréactive sur buvard (test de Guthrie), d'un test de la sueur puis d'une recherche de mutation du gène CFTR est souhaitable quand elle est suspectée. (37,43)

1.5.2 Kyste du Cholédoque

Il s'agit d'une anomalie congénitale se caractérisant par la présence d'une formation kystique au niveau des VBIH comme dans les VBEH avec une dilatation unique ou multiple de volume plus ou moins important. Elle se manifeste par un ictère néonatal, des douleurs abdominales et parfois d'une cholangite bactérienne. Elle peut être symptomatique ou de découverte fortuite à l'âge adulte. (7,23,44,45)

Le diagnostic peut être posé grâce à une échographie abdominale mettant en évidence le kyste cholédoque. Cependant, l'IRM hépatobiliaire reste l'examen de référence pour ce diagnostic. (44,45)

Il est important de ne pas méconnaître une AVB Kystique.

1.5.3 Syndrome d'Alagille.

Le syndrome d'Alagille est une ductopénie d'origine génétique de transmission autosomique dominante à pénétrance complète. Elle se caractérise d'une paucité des VBIH, des cholestases, un prurit féroce associée à des malformations cardiovasculaires (une sténose des artères pulmonaires, une communication interventriculaire ou une tétralogie de Fallot), faciales (visage triangulaire, menton pointu, hypertélorisme et base du nez aplatie), oculaire (glaucome, embryotoxon postérieur et atteintes rétiniennes), néphropathie tubulaire et squelettique (vertèbre(s) en ailes de papillon). (37,44)

Le diagnostic se fait grâce à un ensemble d'arguments cliniques notamment morphologiques, radiologiques ; à la recherche de malformations cardiaques à l'échographie et de malformations

squelettiques à la radiographie vertébrale ; puis biologique à la recherche d'anomalies des gènes JAG1 et NOTCH 1 (responsables de la maladie). (37,44)

La ductopénie des VBIH vont se manifester par une cholestase néonatale ictérique persistante. Une fois le diagnostic établi et l'AVB écartée, le traitement est essentiellement symptomatique. (37,44)

1.5.4 Déficit en Alpha-1-Antitrypsine

Le déficit en alpha-1-Antitrypsine est due à une mutation génétique autosomique codominante. Elle se manifeste par une hépatomégalie, une cholestase néonatale persistante et à terme une hypertension portale et une cirrhose. Le diagnostic peut être évoqué devant un dosage de l'Alpha-1-Antitrypsine (AAT) effondré (<1,1g/L). En effet, la molécule d'AAT mutée adopte une conformation inhabituelle pathologique qui se polymérise au niveau du réticulum endoplasmique hépatique particulièrement hépatotoxique. De plus, l'AAT est une protéine inhibitrice des protéases au niveau pulmonaire ce qui explique une possible évolution défavorable sur le plan respiratoire à l'âge adulte. Aucun traitement curatif n'est disponible actuellement. (23,37)

1.5.5 Autres diagnostics différentiels

Les cholestases intrahépatiques familiales progressives PFIC. Il s'agit d'un groupe de maladies monogéniques impliquant des gènes nécessaires à la transcription des canalicules biliaires. Ils se manifestent par une cholestase ictérique à GGT normales (pour PFIC1 et 2) et un taux d'acides biliaires sanguins élevés. (22,23,37)

Il est important d'écartier les causes infectieuses de cholestase néonatales. Le CMV est souvent à l'origine d'un retard de croissance intra et extra-utérin, une microcéphalie et des calcifications périventriculaires. Cette embryofœtopathie peut aussi entraîner des séquelles neurologiques majeures, dont microcéphalie, calcifications intracrâniennes, surdité neurosensorielle, chorioretinite, déficience intellectuelle, troubles moteurs, et convulsions. Cependant dans certains cas, il est la cause d'une cholestase ictérique. De plus, d'autres agents infectieux ont été identifiés comme responsables de cholestases néonatales tels que la toxoplasmose, la rubéole, syphilis et *herpès simplex virus*. Il convient donc de réaliser une recherche par amplification en chaîne par polymérase (PCR) et des sérologies pour les autres étiologies.(22,23,44)

Il conviendra de réaliser des prélèvements infectieux étendus (hémocultures et examen cytobactériologique des urines) pour ne pas méconnaître une infection évolutive ou un sepsis néonatal se manifestant en autres par une cholestase. (37)

Des causes endocrinologiques telles que l'hypothyroïdie et le pan-hypopituitarisme doivent être éliminées avec un dosage de l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH) et de la cortisolémie. (37)

La galactosémie congénitale est une cause d'ictère néonatal associé à une hypotonie, vomissements, hépatomégalie et difficulté de prise pondérale. L'absence de traitement causerait une insuffisance hépatocellulaire. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive atteignant une des enzymes du métabolisme du galactose. Dans le cadre d'une suspicion diagnostic, il est nécessaire de doser le taux sanguin en galactose et l'activité érythrocytaire en galactose 1-phosphate uridylyltransférase. En fonction des résultats, des dépistages d'autres enzymes de la voie du galactose et des tests génétiques peuvent être proposés.(46)

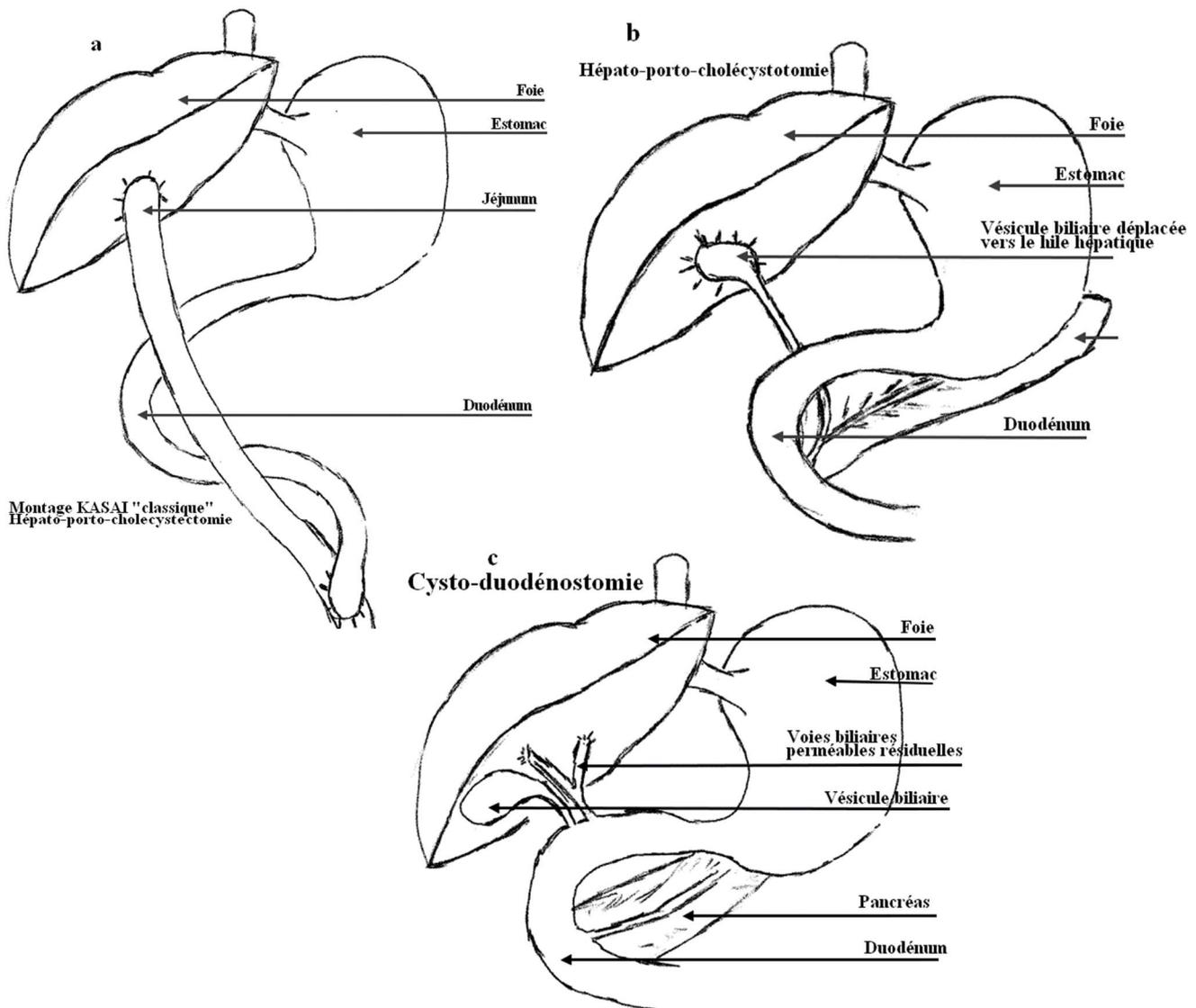
La tyrosinémie est une maladie métabolique autosomique récessive due à un déficit de l'enzyme hépatique fumaryl acétoacétate-hydrolase causant une insuffisance hépatique évolutive, une cholestase en période néonatale avec une neuropathie périphérique et une tubulopathie. Le dosage de la tyrosinémie et de la succinylacetonémie permet de dépister cette pathologie. (47)

1.6 Evolution et Traitements

1.6.1 Hépto-Porto-entérostomie

L'hépto-porto-entérostomie (HPE) est un traitement chirurgical réalisé à la suite de la chirurgie exploratrice, une fois que le diagnostic d'AVB confirmé. Il est dit palliatif du fait de son objectif qui est de retarder la dégradation de la fonction hépatique et donc la transplantation hépatique (TH). L'HPE classique, dite opération de KASAÏ ou hépto-porto-cholécystectomie, consiste en une reconstruction des structures de vidange biliaire. Elle se caractérise par l'ablation de la VB et des restes fibrosés et obstrués de la VoB et par la remise en continuité avec le tube digestif par une anastomose de la partie proximale du jéjunum à la *porta hepatica*, la partie la plus proximale des VoB. On parle de porto-entérostomie de Kasai en référence au chirurgien japonais l'ayant pratiqué pour la première fois.(7,22,37,48,49) *Figure 12a*

Plusieurs modifications ont été proposées afin de diminuer les risques notamment infectieux au décours. Un montage avec une valve anti reflux sur la partie proximale de l'intestin montée en Y n'a pas montré d'amélioration des cholangites post opératoires.



a) Hépatoportoentérostomie dite classique. b) Hépatoportocholecystotomie. c) Cysto-duodénostomie.

Figure 12 Chirurgie de l'Atrésie des voies biliaires.

Plusieurs montages sont proposés afin de diminuer les comorbidités infectieuses post-opératoires :

L'hépatoportocholecystotomie est un montage chirurgical qui conserve la VB si celle-ci est morphologiquement intacte. Une cholécystotomie est réalisée ainsi qu'une anastomose de la VB avec la porta hepatica. Les VoB perméables en aval sont gardées. (48,50) et Figure 12

La cysto-duodénostomie permet l'anastomose du duodénum avec la VB fonctionnelle ou un kyste des VBEH fonctionnel. Ce montage permet un meilleur pronostic des AVB kystiques.(49,50). D'autres montages ont pu être proposés avec le même principe de garder si possible la VoB fonctionnelle résiduelle. (50) et Figure 12

Dans cette même idée, quand il s'agit d'une AVB kystique, une hépato-porto-cholécystectomie peut être proposée. Dans cette situation, la VoB perméable en aval du kyste est gardée et l'anastomose est réalisée entre le kyste et la *porta hepatica*.(48) et *Figure 12*

L'HPE ne permet que de retarder l'évolution naturelle vers la cirrhose biliaire. Ainsi, on estime une survie du foie natif dans les 5 ans d'environ 41,2%. Plus la procédure est précoce, meilleur est le pronostic. On note une bonne évolution clinique si celle-ci est pratiquée dans les 60 jours suivant la naissance. Elle est réalisée par laparotomie. (51)

La gestion des éventuelles agressions hépatiques notamment microbiologiques, virales ou bactériennes, et toxiques est préconisée pour retarder l'évolution vers la fibrose hépatique. (22)

1.6.2 Evolution et complication

L'AVB non opérée évolue inexorablement vers une cirrhose biliaire puis un décès dans les premières années de vie. (51)

L'HPE permet de retarder la progression de la défaillance hépatique. Un des signes de réussite de la chirurgie est la diminution voire la disparition de l'ictère, la recoloration des selles et un éclaircissement des urines. (22) Plusieurs profils de patients peuvent être rencontrés. Ceux dont l'évolution reste favorable jusqu'à l'âge adulte, ceux dont l'évolution est très lente avec quelques complications et ceux avec une évolution défavorable avec plusieurs complications dans les premiers mois après l'HPE et nécessitant une TH plus précoce.(22)

1.6.2.1 Cholangite bactérienne

La cholangite bactérienne est une infection de la bile par voie ascendante (de la lumière intestinale vers les VBIH) favorisée par le montage de l'HPE. Elle se manifeste majoritairement dans les premiers mois après la chirurgie. On la caractérise par des symptômes aspécifiques de sepsis avec la présence de fièvre, d'une altération de l'état général et des douleurs abdominales ainsi que la réapparition de l'ictère et la présence d'hépatomégalie. La fréquence et la durée des cholangites bactériennes favorisent la progression vers la cirrhose. (22,23,49)

1.6.2.2 Hypertension portale

Du fait d'une fibrose hépatique progressive résultant d'un état inflammatoire hépatique chronique aggravé par les cholangites bactériennes, une hypertension portale (HTP) peut se développer. Le signe le plus communément retrouvé est la splénomégalie. (7)

On peut retrouver des varices œsophagiennes, gastriques et/ou anorectales, signes d'un retour veineux assuré par les voies accessoires. Ces derniers sont particulièrement inquiétants du fait

de leur éventuelle évolution vers l'hémorragie digestive. Un suivi régulier est nécessaire pour la réalisation, si indiquée, d'une ligature des varices.(23,30,49).

Le risque d'hémorragies digestives consécutives à une rupture des varices œsophagiennes (VO) est corrélé à la sévérité de ces dernières. Il n'existe pas de classification spécifique pour les VO en pédiatrie. Elles sont dans la majorité des cas classifiées en 3 grades et se caractérisant comme suit (52–54) :

Grade I : VO de faible taille disparaissant à l'insufflation endoscopique.

Grade II : VO ne disparaissant pas à l'insufflation et non circonférentielles

Grade III : VO circonférentielles et ne disparaissant pas à l'insufflation.

La présence de VO de grade II et III ont un plus grand risque d'hémorragie à court et à moyen terme.(53)

En fonction de la sévérité de l'HTP, la mise en place d'un shunt porto-systémique par voie transjugulaire peut être proposé.(48). Un traitement pharmacologique par bêta bloquants, largement utilisé chez les adultes reste débattu en pédiatrie.(52,54,55)

1.6.2.3 Ascite

L'AVB cause une diminution des fonctions de la synthèse hépatique protéique notamment une hypoalbuminémie (< 30g/L). La combinaison de cette dernière avec l'HTP peut causer l'apparition d'une ascite. (7,30)

1.6.2.4 Syndrome hépato pulmonaire

Après une évolution à long terme, on assiste à l'apparition d'un syndrome hépato-pulmonaire caractérisé par une cyanose, une dyspnée et une hypoxie en dehors de toutes pathologies pulmonaires ou cardiaques. Celui-ci serait favorisé par une HTP à long terme mais la physiopathologie n'est pas très bien connue. (48,49)

1.6.2.5 Fibrose hépatique

Une évolution vers la fibrose hépatique est rencontrée dans l'AVB. Elle est favorisée par des facteurs exogènes telles que les infections virales à tropisme hépatique et les cholangites bactériennes ascendantes post HPE. Il existe également des facteurs endogènes. Il existe une hypothèse inflammatoire. En effet, le tissu hépatique aurait une réactivité excessive aux agressions extérieures avec un taux de TNF alpha bien supérieur à la normale. De plus, même

à distance d'une infection virale ou bactérienne, on retrouve un plus grand dépôt de matrice extra-cellulaire et de collagène ainsi qu'une activation particulière des myofibroblastes.(56)

1.6.3 Transplantation

La transplantation hépatique (TH) est le seul traitement « curatif » de l'AVB. Elle est indiquée à court terme dans le cas d'un échec immédiat de l'HPE ou d'une évolution rapidement défavorable avec la réapparition de la cirrhose. Dans ce cas, la TH est indiquée dans les 6 mois à 2 ans après l'HPE. (22,23) A long terme, elle peut être envisagée en fonction de l'évolution des complications hépatiques.(22)

La particularité de la TH chez l'enfant est qu'elle peut être originaire d'un donneur vivant ou décédé. De plus, le foie reçu peut être un héli-foie adulte.(23)

Afin de diminuer les risques de rejet d'organe, un traitement immunosuppresseur de type anticalcineurine (Tacrolimus ou autre) est systématique. L'adjonction non systématique de corticoïdes ou d'un immunomodulateur tel que le Mycophénolate Mofetil par exemple est possible en cas d'une immunosuppression insuffisante.(7,23)

La TH a pour objectif d'améliorer considérablement le pronostic clinique et la qualité de vie mais peut présenter des complications.

1.6.3.1 Complication à court terme

Le rejet aigu est une réaction immunitaire contre le greffon. Il survient dans les trois mois après la réalisation de la TH. Il s'agit d'une indication d'une corticothérapie à courte durée. Elle se manifeste surtout biologiquement avec une cytolysé hépatique. Devant une suspicion de rejet aigu, une biopsie hépatique est nécessaire pour le caractériser sur le plan histologique. Les lésions sont classées selon le score de Banff du foie. Celui-ci dépend de l'infiltration inflammatoire et du remodelage fibreux des veines portales, des veines systémiques, des artères hépatiques et des canaux biliaires. Plus le score est élevé et plus le rejet d'organe est important. (7,23,57)

Les complications vasculaires sont possibles surtout artérielles avec des sténoses, des occlusions et des anévrismes des artères hépatiques. Les complications veineuses systémiques et portales à type de sténose et d'occlusion sont moins fréquentes. (23,58)

Les VoB peuvent présenter une sténose au niveau de l'anastomose. Dans certaines situations des collections biliaires ou des fuites biliaires peuvent survenir. (7,23,58)

1.6.3.2 Complications à long terme

Les complications à long terme dépendent essentiellement de l'immunosuppression. On peut citer les infections notamment à CMV et virus Epstein Barr, les syndromes lymphoprolifératifs notamment viro-induits et la toxicité pharmacologique en cas d'une immunosuppression trop importante. (7,23)

On peut retrouver également un rejet chronique et une fibrose hépatique progressive. (7,23)

1.6.4 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude était d'évaluer le profil évolutif des enfants pris en charge pour une AVB au CHU Amiens-Picardie (CHUAP) et de caractériser notre cohorte.

2 Population et méthodes

2.1 Population

Notre étude a concerné le suivi d'une cohorte d'enfants (âgés de 0 à 18 ans) suivis au CHUAP par l'équipe d'hépatogastro-entérologie et de nutrition pédiatrique. Tout enfant présentant un diagnostic d'AVB quelque-soit le type selon la classification de KASAI était inclus dans l'étude. (22,23,30) La période d'observation était du 1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2023. La période de suivi analysée était d'au moins 1 an.

2.2 Méthodes

Notre étude était descriptive, monocentrique, rétrospective et longitudinale

Les données cliniques et paracliniques des patients inclus dans l'étude étaient extraites du dossier informatisé : DX CARE®.

Les données cliniques collectées étaient les mensurations de naissance, l'adaptation néonatale, les âges des différentes étapes (du diagnostic, de l'HPE, de la disparition et de la réapparition de l'ictère, de la TH, des signes de fibrose et d'hypertension portale et des premières cholangites infectieuses) l'examen clinique avec notamment l'ictère, la décoloration des selles, l'hépatosplénomégalie et l'ascite. Nous avons analysé l'évolution staturo-pondérales des enfants.

Les comptes rendus des échographies hépatiques et abdominales, des Bili-IRM et des élastométries hépatiques ont été répertoriées. Les comptes rendus opératoires (au diagnostic et

à la TH) et anatomopathologiques de biopsies hépatiques ont été collectées. Les comptes rendus d'hospitalisation et de consultations et les bilans biologiques intercurrents (notamment de la numération de la formule sanguine, la CRP, les hémocultures...) ont été colligés.

Les résultats biologiques pertinents étaient ceux de la bilirubinémie totale et conjuguée en $\mu\text{mol/L}$, des GGT (en multiples de la normale), des ASAT (en multiples de la normale), des ALAT (en multiples de la normale), du TP (en %), du facteur V (en %), de l'albumine (en g/L) et des dosages des vitamines (A, E, et D) réalisées au diagnostic à 1, 3, 5 et 10 ans de suivi.

Les comptes rendus anatomopathologiques et d'élastométrie hépatique (Fibroscan®) permettaient d'attester de la fibrose hépatique. Le score histopathologique, METAVIR, initialement utilisé dans les hépatites C chroniques et secondairement étendu aux autres maladies hépatiques permet de classer les atteintes fibreuses [F] du foie. Ainsi, le stade [F0] définit l'absence de fibrose, [F1] la présence d'une fibrose portale sans septa fibreux, [F2] la fibrose portale avec rares septa fibreux, [F3] définit la présence de nombreux septa fibreux sans cirrhose et [F4] définit la cirrhose.(59) L'élastométrie utilise une onde élastographique unidimensionnelle, dont la vitesse de propagation change en fonction du type de tissu. Plus la fibrose est importante plus élevée est la mesure. L'approximation du stade de fibrose anatomopathologique est : [F1] correspond à une élasticité hépatique $<6,8\text{kPa}$, [F2] entre 6,9 et 7,9 kPa, [F3] entre 8 et 15 kPa et [F4] supérieur 15kPa. (60)

Le critère de jugement principal était la réalisation d'une TH.

Pour évaluer plus précisément le pronostic de nos patients, étaient considérés comme critères de jugements secondaires, la survenue de cholangite infectieuse, leur fréquence, la présence d'une fibrose hépatique et d'une hypertension portale, la persistance ou la récurrence d'une cholestase, la nécessité d'une hospitalisation pour une anomalie du bilan hépatique et la nécessité d'une reprise chirurgicale.

2.3 Statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel RStudio ® (2024). (The R foundation for statistical computing ®, Vienne, Autriche). Les données sont présentées sous forme de moyenne (écart-type et intervalle de confiance 95% (IC95%)) ou de médiane (minimum-1^{er} quartile Q1-3^{ème} quartile Q3- maximum).

Une courbe de Kaplan-Meier avait permis de modéliser la survie avec un foie natif.

Une analyse de survie était réalisée dans le cadre de l'analyse du critère de jugement principal. Les calculs de Hazard ratio ou de Odds ratio n'étaient pas pertinents du fait du faible effectif et donc de la faible puissance.

Nous avons utilisé un test de Wilcoxon de données appariées pour comparer les évolutions biologiques avant et après les HPE. L'hypothèse nulle était une absence de différence biologique avant et après HPE qu'on réfutera avec un risque $\alpha < 0,05$.

Tout patient en rupture de suivi avant la date de fin de l'étude était considérée comme perdu de vue. Une hypothèse de biais maximal était ainsi appliquée pour la gestion des données manquantes de l'étude.

2.4 Considérations éthiques

Cette étude non interventionnelle a été référencée par le numéro **PI2024_843_0066**. Il a été recherché systématiquement au préalable la non-opposition à la participation des patients dans l'étude.

3 Résultats

3.1 Données générales

La cohorte étudiée était constituée de 7 enfants nés à terme et d'un enfant prématuré avec une bonne adaptation néonatale. Un enfant a été exclu avant le début de l'étude devant la nécessité de réalisation d'une TH avant le début du suivi au CHUAP. Nous nous étions intéressés à 8 patients présentant une AVB dont 4 garçons et 4 filles (Sex ratio 1/1). (*Figure 13*)

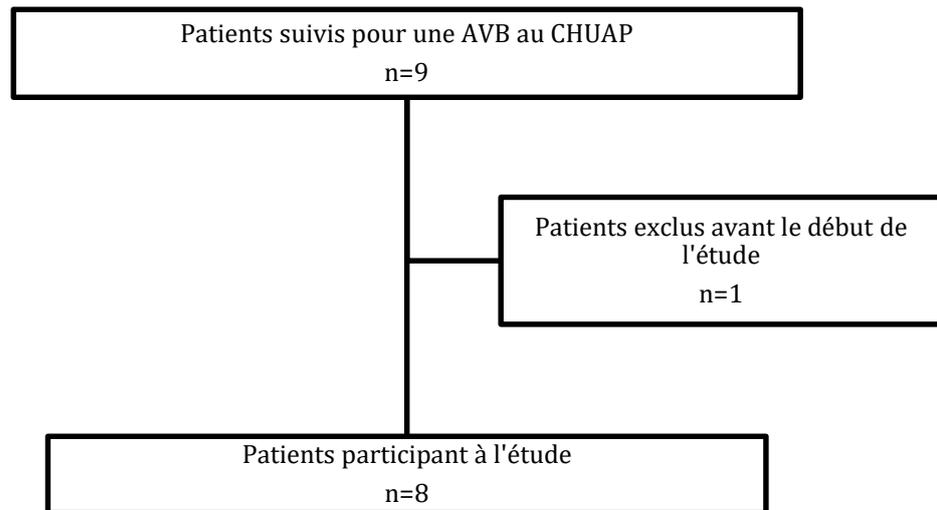


Figure 13 Diagramme de flux montrant la sélection des patients participants à l'étude

Parmi eux, un nouveau-né avait présenté une détresse respiratoire néonatale et un autre avait présenté un retard de croissance intra-utérin. Ils avaient tous bénéficié d'un test de dépistage (Ancien test de Guthrie) écartant notamment la mucoviscidose et une hypothyroïdie. (*Tableau 1*)

Tableau 1 Caractéristiques cliniques de la population étudiée

	Caractéristiques cliniques	
	n=8	
	Médianes (Q1- Q3) ³	Moyenne (IC 95%) ⁴
Terme de naissance (SA¹)	39 (37-39)	38 (19- 56,4)
Poids de naissance (g)	3005 (2840-3270)	2875 (2414-3447)
Taille de naissance (cm)	50 (47,3-50,1)	48,6 (17,6-78)
Périmètre crânien de naissance (cm)	33,5 (32,9-34,3)	33,4 (31,3-34,6)
Age de la constatation de l'ictère (Jours)	5,5 (0 – 30,3)	16,3 (-1,5- 33,5)
Age du diagnostic d'AVB (Jours)	65 (43-68)	58 (41,2 – 74)

SA : Semaines d'aménorrhée ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95%, Q1 : 1^{er} Quartile, Q3 : 3^{ème} Quartile

Ils avaient tous rapidement présenté une cholestase ictérique avec une médiane de 5 jours de vie avec un minimum de 0 jour et un maximum de 58 jours. Le détail de l'examen clinique initial est récapitulé dans le *Tableau 2*.

Sur le plan biologique une hyperbilirubinémie conjuguée et une élévation des GGT ainsi qu'une cytolyse hépatique prédominante sur les ASAT étaient retrouvées. (*Tableau 3*)

Tableau 2 Données cliniques au diagnostic

	Signes cliniques
	n=8
	n (%)
Ictère cutanéomuqueux	8 (100)
Selles décolorée	8 (100)
Hépatomégalie	6 (75)
Urines foncées	5 (62,5)
Splénomégalie	2 (25)

Tableau 3 Données biologiques au diagnostic

	Données biologiques au diagnostic	
	n=8	
	Médiane (Q1-Q3)	Moyenne (IC 95%)
Age lors du bilan diagnostique (jours)	60 (41,8-67,3)	67 (30-103)
Bilirubine totale (µmol/L)	160 (93-214)	161,4 (148-178)
Bilirubine conjuguée (µmol/L)	117 (59-161)	125,7 (52,3 – 197,8)
GGT¹ (Multiple de la normale)	12,5 (4,8-18,5)	12,4 (6,9-17)
ASAT² (Multiple de la normale)	4,25 (3,6-6,5)	5,6 (2,5-7,5)
ALAT³ (Multiple de la normale)	2,6 (2,3-5,4)	4,4 (0,7-7,3)
TP⁴ (%)	90 (84-100)	86,8 (75-102)

¹ Gamma glutamyl transférase ² Aspartate amino-transférase ³ Alanine amino transférase ⁴ Taux de prothrombine

Q1 : 1er Quartile, Q3 : 3ème Quartile, IC95% : intervalle de confiance à 95%

Valeurs normales de la bilirubine totale étaient entre 5 et 15 µmol/L et de bilirubine conjuguée étaient inférieures à 5 µmol/L

Nos patients ont tous bénéficié d'une échographie hépatique en période néonatale. Les paramètres échographiques avaient conforté la suspicion diagnostic avec des signes indirects. Cependant, aucun compte rendu ne faisait mention de la « corde triangulaire ». Les signes échographiques sont résumés dans le *Tableau 4*.

Tableau 4 Données échographiques au diagnostic

	Données échographiques
	n=8
	n (%)
VBIH² visibles	7 (87,5)
Présence de la VB¹	6 (75)
VB¹ hypotrophique	5 (62,5)
Hépatomégalie	3 (37,5)
Morphologie bosselée du foie	2 (25)
Présence de kyste de la voie biliaire	1 (12,5)

¹ VB : Vésicule biliaire ; VBIH : Voies biliaires intrahépatiques.

Un de nos patients présentait une AVB de forme kystique avec un kyste mesuré à 4,4 mm de diamètre. Ce patient n'avait pas de VB visible. De ce fait, il a été considéré comme une AVB et a été pris en charge comme telle au 42^{ème} jour de vie.

Devant une difficulté diagnostique, un nourrisson de 164 jours de vie a bénéficié d'une bili-IRM ayant permis de montrer l'absence de VoB, la présence d'une fibrose hépatique et d'une HTP initiale. Ces résultats confortaient la suspicion diagnostique d'AVB et imposaient une prise en charge chirurgicale urgente.

3.2 Résultats per-opératoires

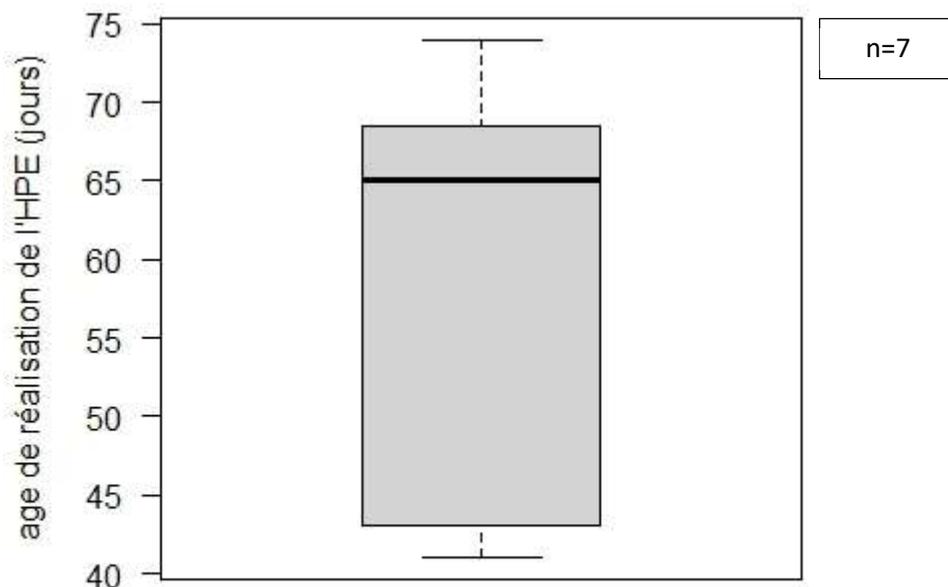
Une fois le diagnostic suspecté, les patients étaient transférés vers un centre de référence de l'AVB pour confirmation du diagnostic et prise en charge chirurgicale adaptée par HPE. Ceux-ci étaient les seuls habilités à réaliser l'intervention de Kasai. Les centres ayant pris en charge nos patients sur le plan chirurgical étaient les CHU de Lille, de Necker-Enfants malades (Paris) et du Kremlin- Bicêtre (Paris). Le choix du centre dépendait du lieu du domicile du patient et

de la disponibilité d'un chirurgien dans celui-ci. Le suivi était par la suite conjoint entre le CHUAP et le centre de référence.

Nos patients ont bénéficié d'une cholangiographie peropératoire ayant permis d'affirmer le diagnostic d'AVB et de déterminer le type anatomique. De plus, une biopsie hépatique chirurgicale permettait d'évaluer la fibrose hépatique. (Tableau 5) Nos patients étaient majoritairement des AVB type III selon la classification de KASAĬ (n=4/8). La totalité des patients opérés avaient présenté une disparition de l'ictère cutanéomuqueux.

L'âge moyen de réalisation de l'HPE était de 58 jours de vie (IC 95%) (41-74) (Figure 14) La prise en charge chirurgicale la plus rapide était à 41 jours de vie.

Devant un tableau initial sévère et un retard diagnostic, un de nos patients n'a pu bénéficier d'HPE. Celui-ci était transplanté en urgence au 326^{ème} jour de vie.



HPE : Hépatoportoentérostomie

Figure 14 Âge de la réalisation d'une hépato-porto-entérostomie chez les enfants suivis pour une atrésie des voies biliaires au centre hospitalier universitaire Amiens Picardie.

Tableau 5 Données chirurgicales et per-opératoires

	Données per opératoires
	n=8
	n (%)
Classification Anatomique de l'AVB¹	
Type I	0 (0)
Type IIa	2 (25)
Type IIb	2 (25)
Type III	4 (50)
Fibrose à la biopsie peropératoire (score METAVIR² (59))	
F0	1 (12,5)
F1	0 (0)
F2	1 (12,5)
F3	2 (25)
F4	1 (12,5)
Non évaluée	3 (37,5)
Type de chirurgie	
Hépto-porto-cholécystectomies	6 (75)
Non décrite	1 (12,5)

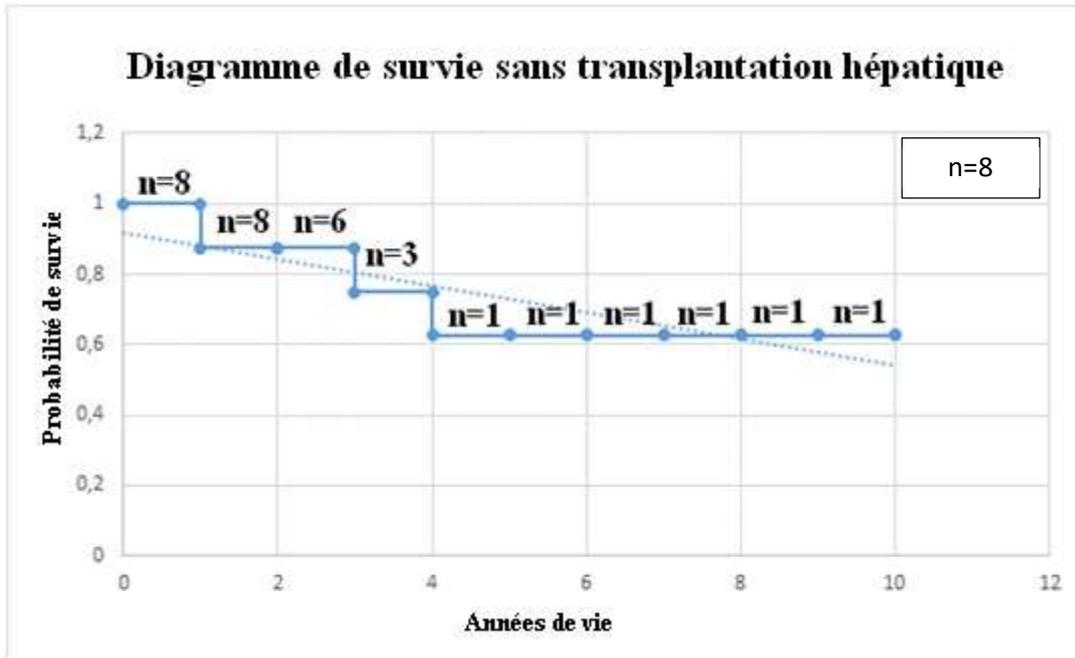
¹ AVB : Atrésie des voies biliaires.

Type I : oblitération du cholédoque (canaux cystique et hépatique commun perméables), Type IIa : oblitération du canal hépatique commun (canaux cystique et biliaire commun perméables), il existe parfois un kyste au niveau du hile. Type IIb : oblitération des canaux hépatique commun, cystique et cholédoque. Type III : oblitération des canaux hépatiques principaux à partir des canaux hépatiques gauche et droit au niveau du hile hépatique jusqu'au cholédoque inclus. (23,30)

F0 : Absence de fibrose, F1 : Fibrose portale sans septa fibreux, F2 : Fibrose portale avec rares septa, F3 : Nombreux septa fibreux sans cirrhose, F4 : Cirrhose (59).

3.3 Analyse de survie sans transplantation hépatique

La durée de survie avec un foie natif est modélisée par un diagramme de survie. (Figure 15)
La médiane de suivi était de 3 ans (min 2 ans - max 9 ans). Aucun enfant n'a été perdu de vue. Trois de nos patients avaient bénéficié d'une TH soit 37,5% de la cohorte.



AVB : Atrésie des voies biliaires.

Figure 15 Diagramme de survie sans transplantation hépatique

3.4 Evolution des complications après l'HPE

L'apparition de l'HTP imposait la réalisation d'une endoscopie digestive haute de dépistage de VO et de gastropathie hypertensive. (Tableau 6) Un de nos patients a bénéficié d'une ligature de VO devant le risque important de rupture à 3 ans et 1 mois de vie. Par ailleurs, aucun traitement par bêta bloquant à titre prophylactique n'a été prescrit pour les VO.

L'HTP est une complication qui était retrouvée en moyenne au 296^{ème} jour post chirurgical (IC95%) entre 170 jours et 421 jours. La médiane se situait à 256 jours. (Figure 16)

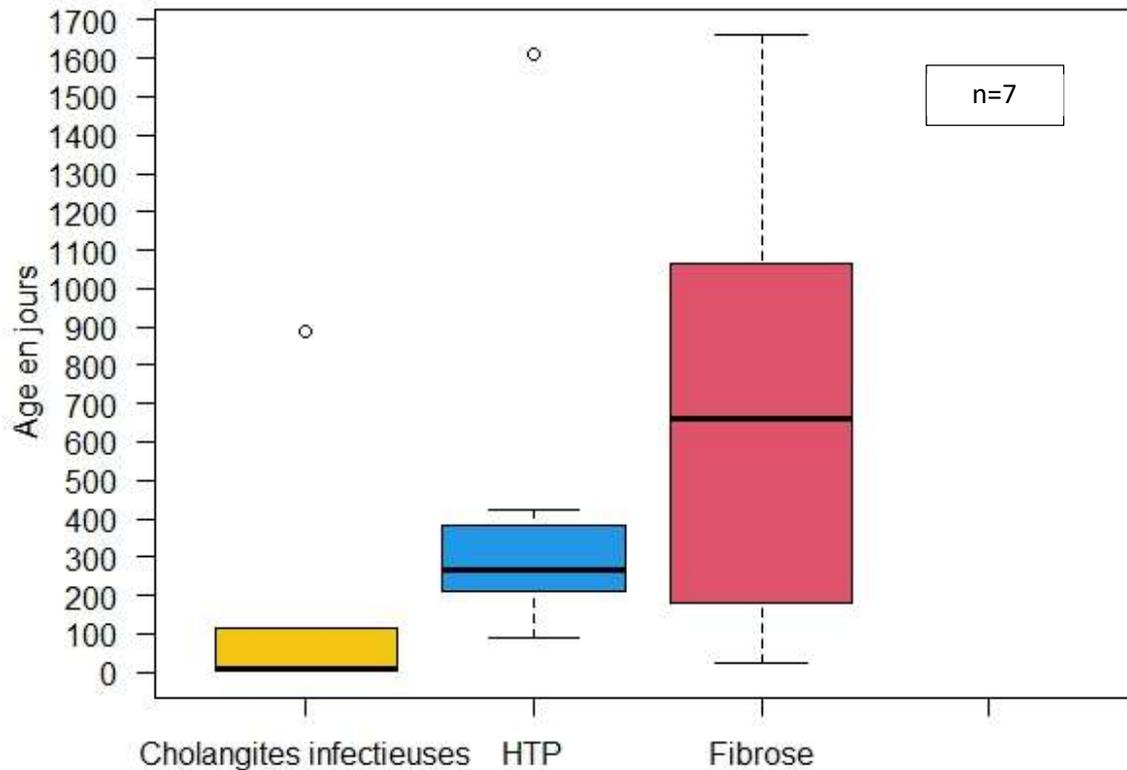
Tableau 6 Caractéristiques de l'HTP

Caractéristiques de l'HTP	
	n=7
	n (%)
Hypertension portale	7 (100)
Splénomégalie	7 (100)
Gastropathie hypertensive	4 (57,1)
Varices œsophagiennes	6 (85,7)
Grade I	4 (57,1)
Grade II	1 (14,3)
Grade III	1 (14,3)
Hémorragies digestives	0 (0)

HTP: Hypertension portale

Classification des varices œsophagiennes (VO) selon le risque hémorragique : Grade I : VO de faible taille disparaissant à l'insufflation endoscopique. Grade II : VO ne disparaissant pas à l'insufflation et non circonférentielles, Grade III : VO circonférentielles et ne disparaissant pas à l'insufflation. (53–55)

Les données du suivi de fibrose hépatique et de cholangite bactérienne sont récapitulées dans la *Figure 16*. La totalité des cholangites ont été explorées mais aucun germe n'a été identifié aux hémocultures. Les enfants manifestaient en moyenne les premières cholangites au 114^{ème} jour post-HPE avec un IC 95% (0 jours-297 jours). Le nombre maximal de cholangites par patient était de 2.



HTP : Hypertension portale, AVB : Atrésie des voies biliaires

Figures en fonction du : minimum, 1^{er} quartile, médiane, 3^{ème} quartile et maximum.

Figure 16 Âge de survenue des principales complications de l'AVB

Tableau 7 Caractéristique des complications infectieuses après l'HPE

Complications infectieuses	
	n=7
	n (%)
Complications infectieuses	5 (71,4)
Cholangites bactériennes	5 (71,4)
Collection péri-hépatique infectieuse	1 (14,2)

Classification des varices œsophagiennes (VO) selon le risque hémorragique : Grade I : VO de faible taille disparaissant à l'insufflation endoscopique. Grade II : VO ne disparaissant pas à l'insufflation et non circonférentielles, Grade III : VO circonférentielles et ne disparaissant pas à l'insufflation. (53–55)

La fibrose hépatique était suivie systématiquement en routine de manière régulière. La réalisation d'une échographie hépatique permettait de connaître la morphologie, la taille et l'échogénicité du foie, ainsi que la taille splénique. De même, elle permettait le suivi du hile hépatique pour dépister d'éventuelles complications des anastomoses chirurgicales de l'HPE. Une élastométrie hépatique était aussi réalisée de manière systématique.

Ainsi, 50% de nos patients ont révélé une fibrose hépatique modérée à sévère estimées équivalent METAVIR F3-F4 à l'élastométrie. Un de nos patients a présenté un cavernome portal. (*Tableau 8*)

La fibrose s'est manifestée en moyenne 318 jours après l'HPE avec un IC 95% (175 - 460 jours). (*Figure 16*)

Tableau 8 Autres complications de l'AVB en post HPE

		Complications
		n=7
		n (%)
Stade de fibrose à l'élastométrie		
F1		1 (14,3)
F2		2 (28,6)
F3		1 (14,3)
F4		3 (42,9)
Paramètres échographiques de suivi		
Morphologie	Régulière	3 (42,9)
	Irrégulière	4 (57,1)
Hépatomégalie	Oui	5 (71,5)
	Non	2 (28,5)
Echogénicité	Homogène	1 (14,3)
	Hétérogène	6 (85,7)
Anomalies anastomotiques biliaires		0
Anomalies anastomotiques vasculaires		1 (14,2)
Splénomégalie		7 (100)
Cirrhose biliaire secondaire		3 (42,9)
Ascite		2 (28,4)

HPE : Hépatopertoenterostomie, AVB : Atrésie des voies biliaires.

Classification par Elastométrie : F0 : Absence de fibrose ; F1 : Fibrose portale sans septa fibreux correspond à une élasticité hépatique <6,8 kPa; F2 : Fibrose portale avec rares septa : élasticité hépatique entre 6,9 et 7,9 kPa, ; F3 : Nombreux septa fibreux sans cirrhose : élasticité hépatique entre 8 et 15 kPa ; F4 : Cirrhose élasticité hépatique supérieur 15 kPa. (60)

3.5 Evolution biologique après l'HPE

Une surveillance biologique annuelle permettait de surveiller les paramètres hépatiques biologiques. (Tableaux 8 à 13)

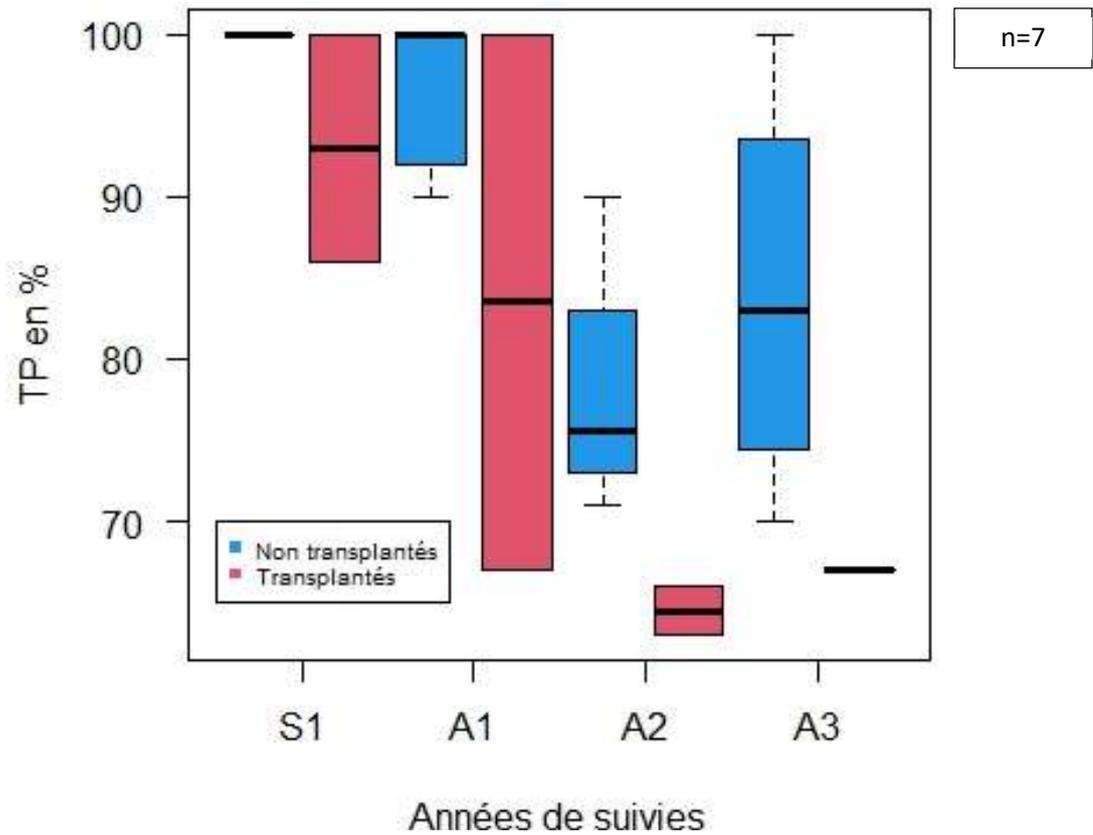
Seuls 3 patients avaient été suivis au-delà 5 ans et seul un patient au-delà de 10 ans. Les autres étaient plus jeunes à la fin de l'étude.

Le TP restait normal au cours du suivi (Tableau 8) et son évolution chez les patients finalement transplantés était comparable aux patients non transplantés. (Figure 17) Il n'était pas différent avant et après l'HPE (p= 0,18 à 1 an et 0,10 à 3 ans de suivi).

Tableau 9 Evolution du taux de prothrombine (en %) après l'HPE

Périodes	Taux de prothrombine (en %)							
	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Post-HPE ¹	7	98	5,2	86	100	100	100	100
A 1 an post HPE	7	92	12	67	91	100	100	100
A 2 ans post HPE	6	73,5	9,5	63	67,3	73	75,8	90
A 3 ans post HPE	5	86	13,3	67	70	79	87	100
A 4 ans post HPE	3	80	9,7	70	76,5	83	86	89
A 5 ans post HPE	1					92		
A 10 ans post HPE	1					78		

¹. HPE : Hépto-porto-entérostomie ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; Max : maximum



TP : Taux de prothrombine, TH : Transplantation hépatique, S1 : 1ère semaine après l'hépatoportoentérostomie (HPE).

A1 : au bilan de 1ère année de suivi après HPE, A2 : au bilan de 2ème année de suivi après HPE, A3 : au bilan de 3ème année de suivi après HPE.

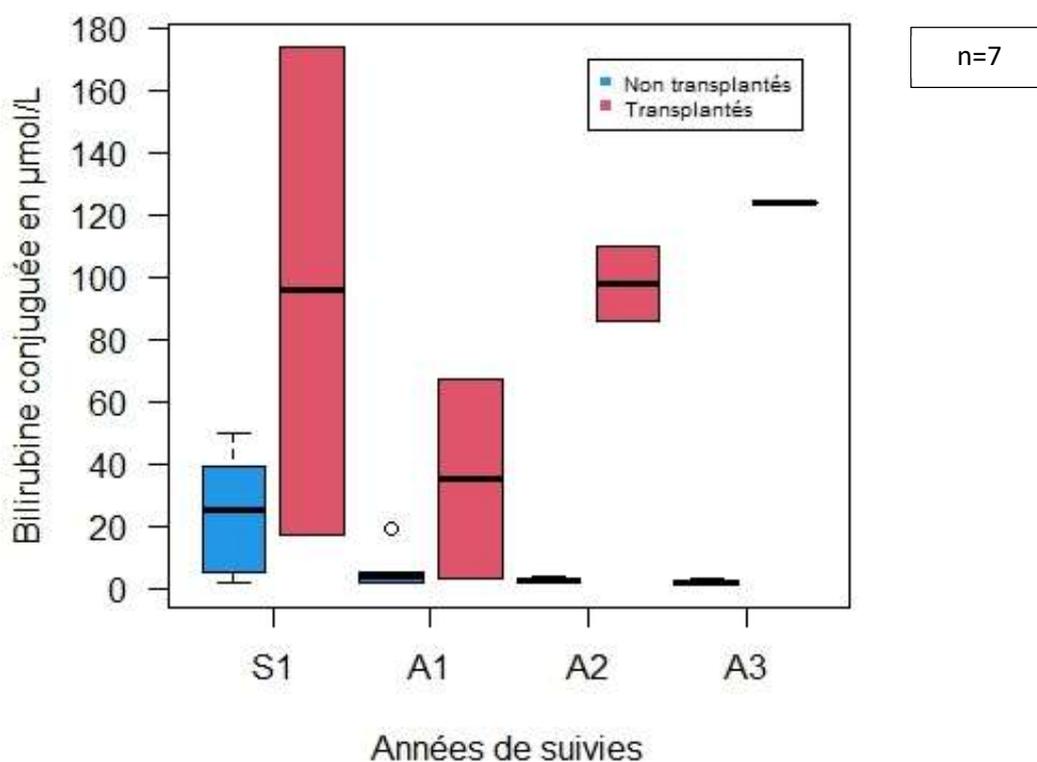
Figure 17 Evolution du TP (en %) en fonction du temps (en années) et de la TH

Le taux de bilirubine conjuguée s'est amélioré à 1 an et à 3 ans après l'HPE par rapport au taux de bilirubine conjuguée avant l'HPE ($p= 0,0048$ à 1 an et $p= 0,034$ à 3 ans). (Tableau 10 et Figure 18)

Tableau 10 Evolution de la bilirubinémie conjuguée (en $\mu\text{mol/L}$) après l'HPE

Périodes	Bilirubinémie conjuguée ($\mu\text{mol/L}$)							
	n=7							
	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Post-HPE ¹	7	44,5	59,6	2	11	25	44,5	174
A 1 an post HPE	7	14,5	23,8	2	2,5	4	12	67
A 2 ans post HPE	6	34,4	49,8	2	2,1	3,1	65	110
A 3 ans post HPE	5	26,2	54,6	1	1	2	3	124
A 4 ans post HPE	3	13,5	16,2	2	7,7	13,5	19,3	25
A 5 ans post HPE	1					9		
A 10 ans post HPE	1					6		

¹ HPE : Hépto-porto-entérostomie ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; Max : maximum, Bilirubine conjuguée (normes du laboratoire < 5 $\mu\text{mol/L}$).



S1 : 1^{ère} semaine après l'héptoportoentérostomie (HPE). A1 : au bilan de 1^{ère} année de suivi après HPE, A2 : au bilan de 2^{ème} année de suivi après HPE, A3 : au bilan de 3^{ème} année de suivi après HPE. TH : transplantation hépatique

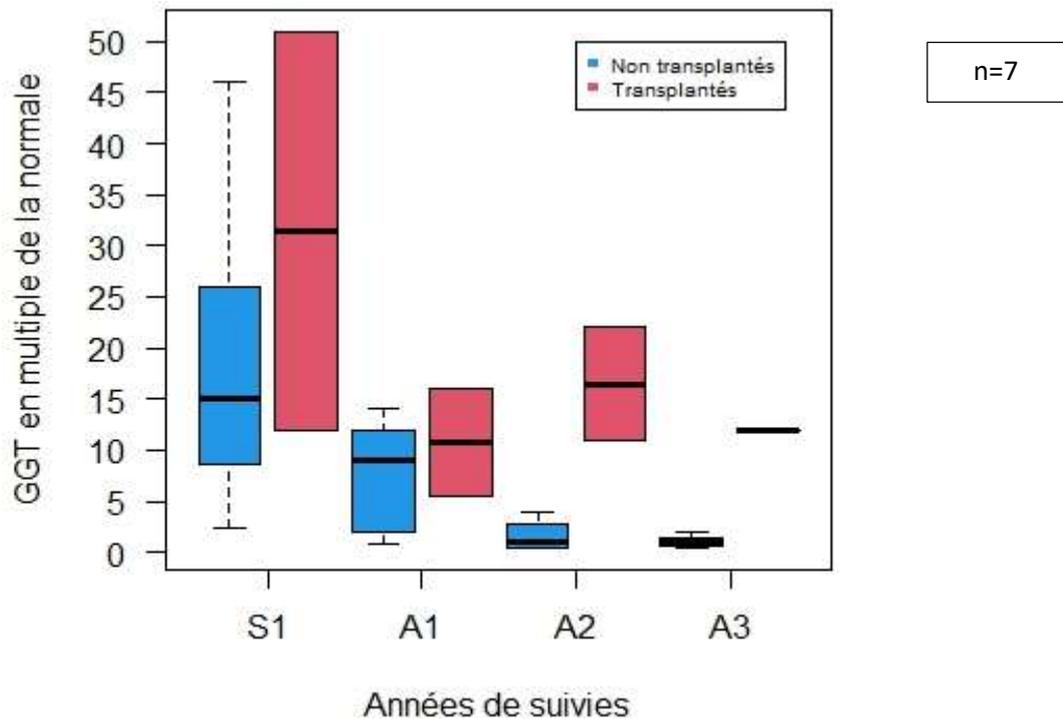
Figure 18 Evolution de la bilirubine conjuguée ($\mu\text{mol/L}$) en fonction du temps (en années de suivi) et de la TH

Les GGT ont significativement diminués à 1 an de suivi par rapport aux valeurs avant HPE ($p=0,046$). Cependant, la différence n'est pas significative entre le dosage biologique avant l'HPE et à 3ans de suivi ($p= 0,10$). (Tableau 11 et Figure 19)

Tableau 11 Evolution des Gamma Glutamyl Transférases sanguines (en multiple de la normale)

Gamma Glutamyl Transférases sanguine (en multiple de la normale)								
n=7								
Périodes	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Post-HPE ¹	7	23	19	2,3	10,3	15	36	51
A 1 an post HPE	7	8,5	5,9	0,8	3,8	9	13	16
A 2 ans post HPE	6	6,6	8,5	0,4	0,8	2,8	9,3	22
A 3 ans post HPE	5	3,3	4,9	0,4	1	1	2	12
A 4 ans post HPE	3	1,9	0,8	1	1,6	2,2	2,4	2,5
A 5 ans post HPE	1					1		
A 10 ans post HPE	1					0,5		

¹ HPE : Hépto-porto-entérostomie ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; Max : maximum



GGT : Gamma glutamyl transférase, TH : Transplantation hépatique, S1 : 1ère semaine après l'héptoportoenterostomie (HPE), A1 : au bilan de 1ère année de suivi après HPE, A2 : au bilan de 2ème année de suivi après HPE, A3 : au bilan de 3ème année de suivi après HPE.

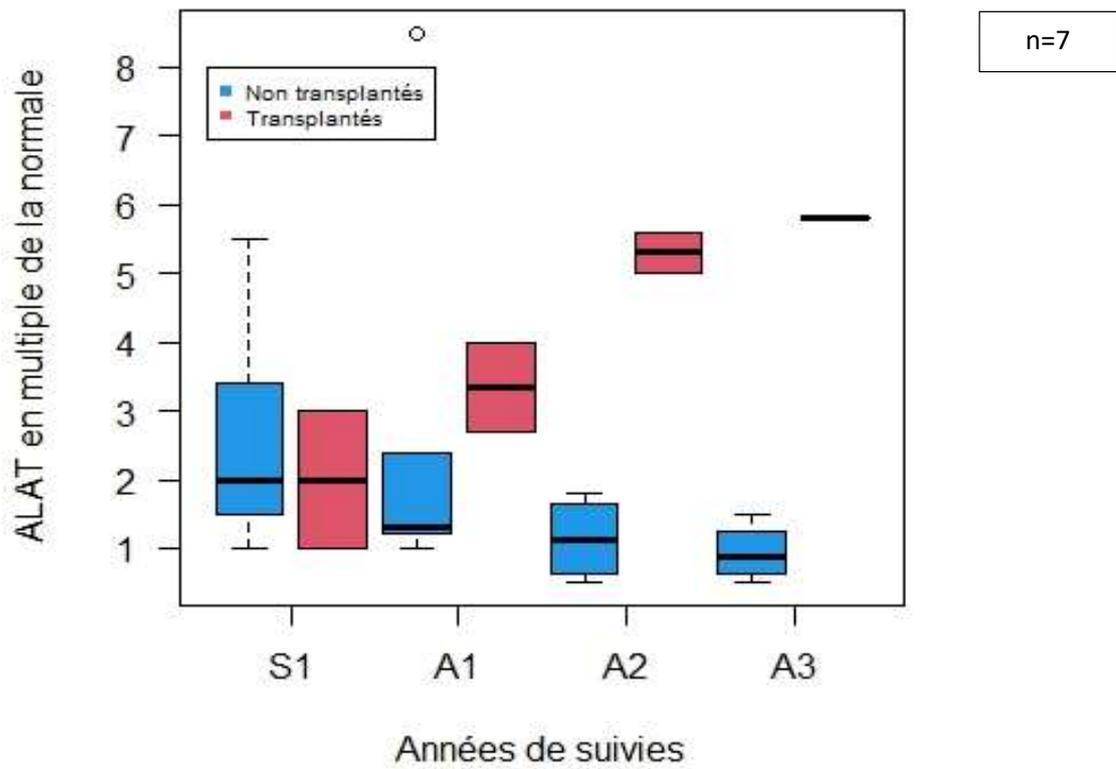
Figure 19 Evolution des GGT (en multiple de la normale) en fonction de du temps (en années) et de la TH

L'évolution des marqueurs de cytolyses (ASAT et ALAT) sont résumées dans les *Tableaux 11 et 12*. Aucune évolution significative n'est retrouvée en comparant les résultats par rapport à la biologie pré-HPE. L'évolution des ASAT et ALAT des patients transplantés et non transplantés est résumée dans les *Figures 19 et 20*.

Tableau 12 Evolution des ALAT (en multiple de la normale)

ALAT (en multiple de la normale)								
n=7								
Périodes	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Q1	Médiane	Q3	Max
Post-HPE ¹	7	2,5	1,6	1	1,3	3	3,2	5,5
A 1 an post HPE	7	3	2,6	1	1,3	2,4	3,4	8,5
A 2 ans post HPE	6	2,5	2,2	0,5	0,9	1,7	4,2	5,6
A 3 ans post HPE	5	1,9	2,2	0,5	0,8	1	1,5	5,8
A 4 ans post HPE	3	2	2	0,7	0,9	1	2,7	4,3
A 5 ans post HPE	1					1		
A 10 ans post HPE	1					1		

¹ HPE : Hépto-porto-entérostomie ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; Max : maximum ; ALAT : Alanine-amino-transférases.



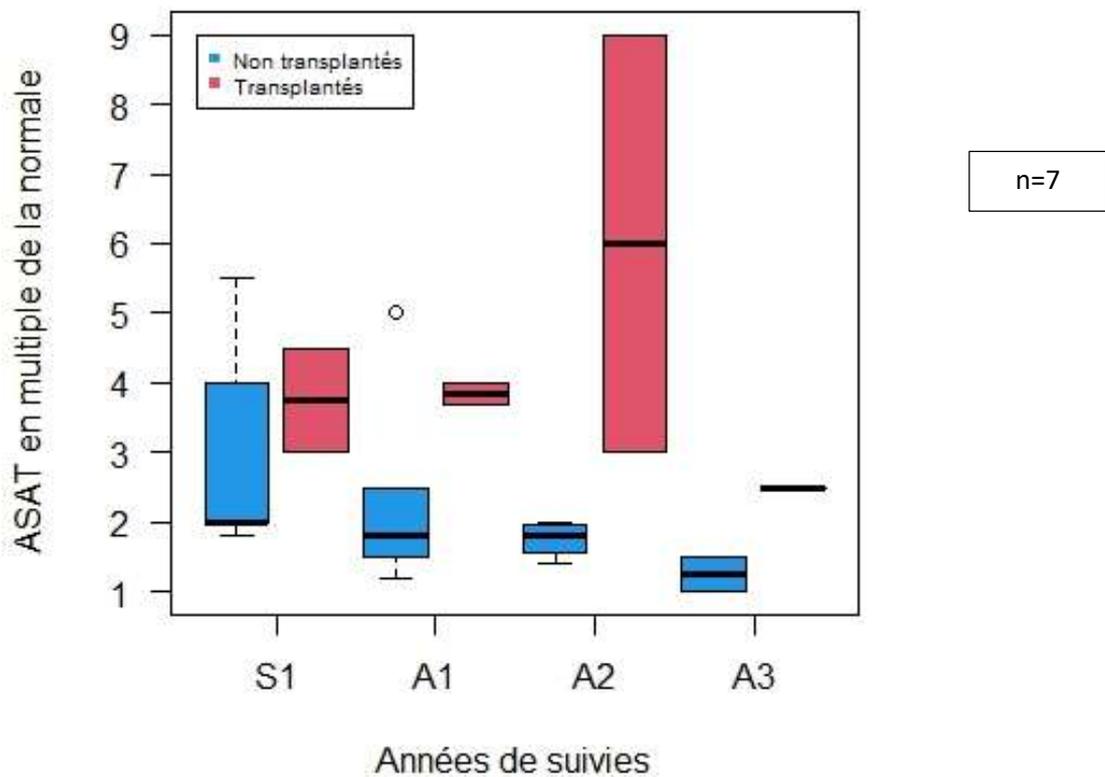
ALAT : Alanine aminotransférase, TH : Transplantation hépatique , S1 : 1ère semaine après l'hépatoportoenterostomie (HPE), A1 : au bilan de 1ère année de suivi après HPE, A2 : au bilan de 2ème année de suivi après HPE, A3 : au bilan de 3ème année de suivi après HPE.

Figure 20 Evolution de l'ALAT (en multiple de la normale) en fonction de du temps (en années) et de la TH

Tableau 13 Evolution des ASAT (en multiple de la normale)

ASAT (en multiple de la normale)								
n=7								
Périodes	n	Moyenne	Ecart-type	Min	Q 1	Médiane	Q 3	Max
Post-HPE ¹	7	3,3	1,4	1,8	2	3	4,3	5,5
A 1 an post HPE	7	2,8	1,4	1,2	1,7	2,5	3,9	5
A 2 ans post HPE	6	3	2,9	1,4	1,8	2	2,8	9
A 3 ans post HPE	5	1,5	0,6	1	1	1,5	1,5	2,5
A 4 ans post HPE	3	2,7	2,8	1	1,1	1,2	3,6	6
A 5 ans post HPE	1					1,5		
A 10 ans post HPE	1					1,5		

¹ HPE : Hépto-porto-entérostomie ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile ; Max : maximum ; ASAT : Aspartate-amino-transférases



ASAT : Aspartate aminotransférase, TH : Transplantation hépatique, S1 : 1ère semaine après l'héptoportoenterostomie (HPE), A1 : au bilan de 1ère année de suivi après HPE, A2 : au bilan de 2ème année de suivi après HPE, A3 : au bilan de 3ème année de suivi après HPE.

Figure 21 Evolution de l'ASAT (en multiple de la normale) en fonction de du temps (en années) et de la TH

3.6 Evolution après la transplantation hépatique.

Trois de nos patients ont été transplantés dont un ayant nécessité une TH précoce au 235^{ème} jour de vie sans réalisation d'HPE. Tous les patients ont été transplantés au CHU Necker-Enfants malades (Paris).

Les trois patients transplantés ont présenté un rejet aigu du greffon à moins de 2 mois après les TH avec un score de Banff minimal à 2 (soit rejet faible) et maximal à 9 (soit rejet sévère). Ce rejet est survenu malgré un traitement immunosuppresseur par Tacrolimus et Mycophénolate Mofetil. De ce fait, ils ont bénéficié de traitements anti-rejet dont des bolus de corticoïdes intraveineux.

Deux de nos patients ont présenté une sténose bilio-digestive (au 84^{ème} et au 135^{ème} jour post TH) drainée dont l'une d'entre elles s'était compliquée d'un biliome et d'une fistule bilio-digestive opérée à plusieurs reprises. Un autre a présenté un épisode de primo-infection à virus Epstein Barr avec une suite favorable.

3.7 Evolution nutritionnelle

Six patients (75%) ont bénéficié d'une supplémentation vitaminique systématique par tocophérol (vitamine E), de rétinol (vitamine A), phylloquinone (vitamine K1) et de cholécalciférol (vitamine D) en période néonatale et dans la petite enfance selon les recommandations dans la cholestase du nourrisson (61). Au décours, une supplémentation systématique en vitamine D a été maintenue au long cours.

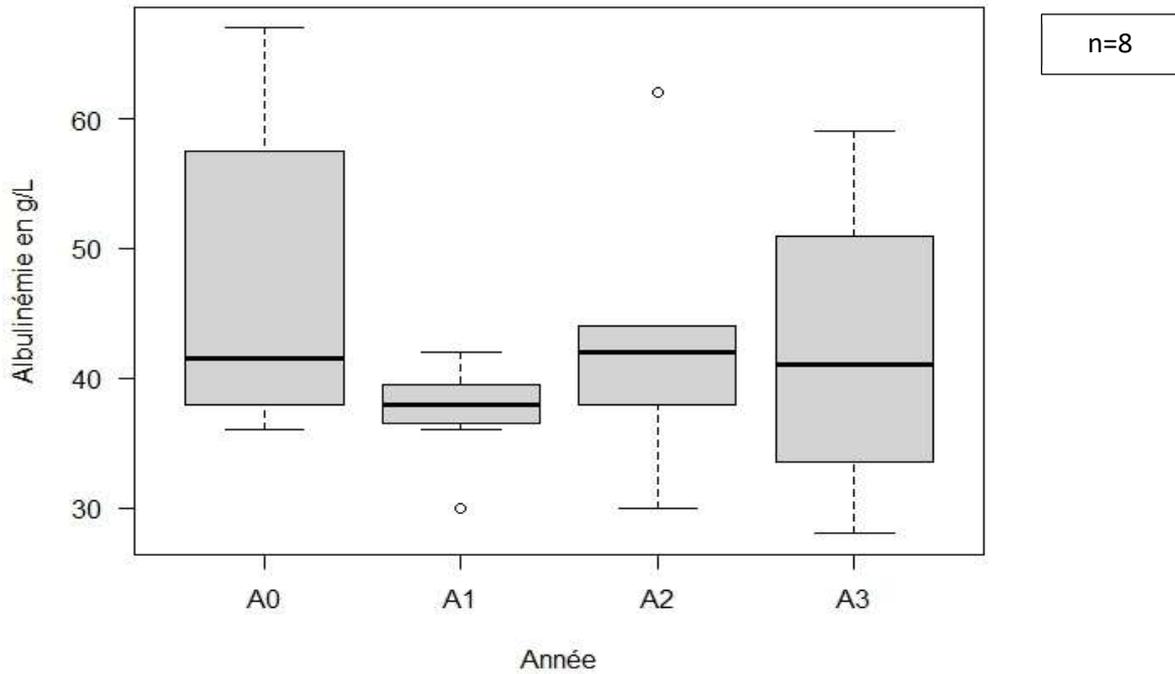
Tableau 14 Dosages des vitamines liposolubles

Vitamines	Carences en vitamines liposolubles
	n (%)
A	2 (25)
D	1 (12,6)
E	5 (62,5)

Dans notre cohorte, la moyenne du poids était à -0,6 déviations standards (DS) à 1 an IC 95% ((-1,6)-0,2), 1,3 DS à 3 ans IC95% (1-1,6) et 0,9 DS à 5 ans IC95% ((-0,8)-2,7) et pour la taille une moyenne à -0,7 DS à 1 an IC95% ((-1,5) – 0,1), 0,5 DS à 3 ans IC95% ((-0,2)-1,3) et 0,8 DS à 5 ans IC95% ((-1,5)-3,1). Il y avait trois cas de stagnation pondérale. Ils ont bénéficié

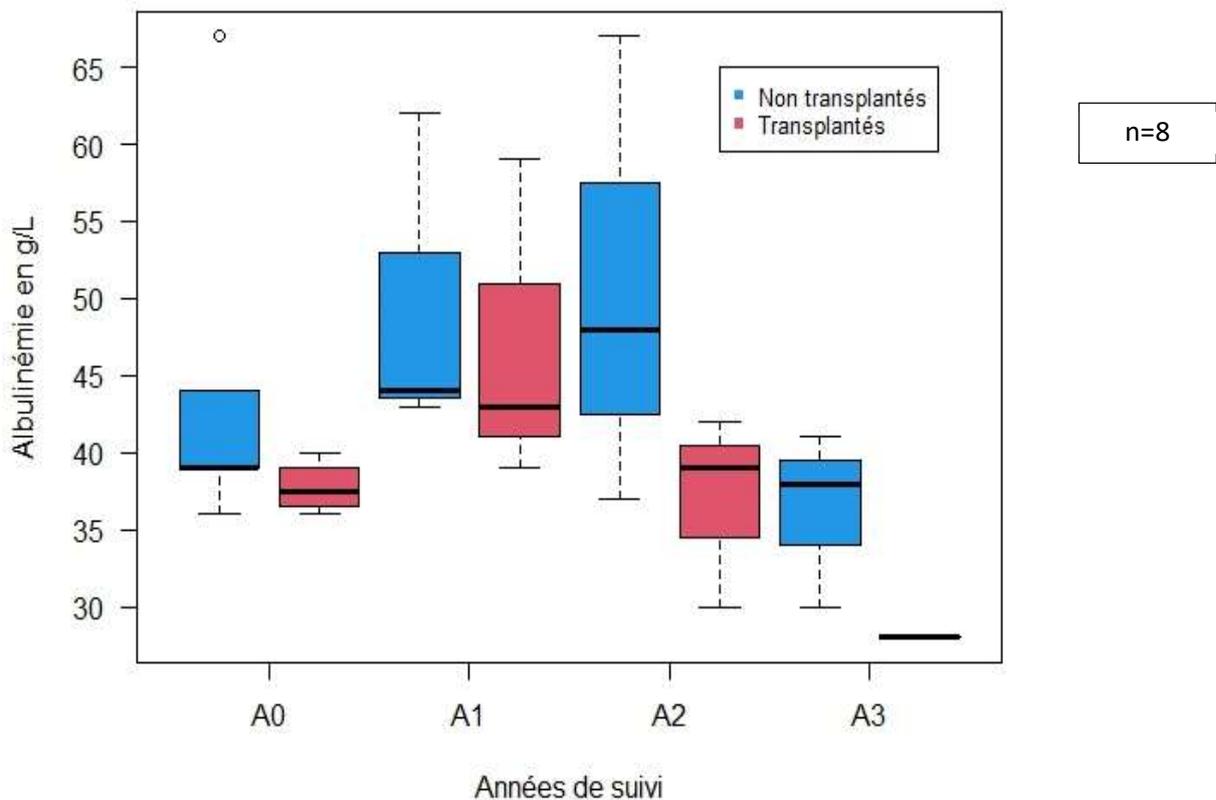
d'une nutrition entérale discontinuée sur sonde nasogastrique avec une stimulation de l'oralité alimentaire. L'un d'entre eux, devant une évolution défavorable, a nécessité la pose d'une gastrostomie per-endoscopique. La durée moyenne de nutrition entérale était de 702 jours IC 95% ((-49) -1455). Tous les patients ayant bénéficié d'une nutrition entérale ont été transplantés et ont présenté une carence en vitamine E.

Par ailleurs, le dosage de l'albumine sanguine est resté stable au cours du suivi malgré le ralentissement pondéral clinique. (*Figure 22*) L'évolution de l'albumine des patients transplantés et non transplantés est représentée dans la *Figure 23*.



A0 : en post HPE immédiat, A1 : à 1 an de suivi, A2 : à 2 ans de suivi, A3 : à 3 ans de suivi, HPE : Hépatoportoentérostomie.

Figure 22 Evolution de l'albuminémie (g/L) en fonction du temps (en années de suivi)



A0 : en post HPE immédiat, A1 : à 1 an de suivi, A2 : à 2 ans de suivi, A3 : à 3 ans de suivi, HPE : Hépatoportoentérostomie, TH : Transplantation hépatique.

Figure 23 Taux d'albuminémie (en g/L) en fonction du temps (en années de suivi) et de la TH.

4 Discussion

La survie avec un foie natif de notre cohorte était de 70 % à 3 ans et de 50% à 5 ans. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature. (Tableau 15)(51,62–65) Ils sont sensiblement supérieurs aux données européennes, plus anciennes, qui comportaient des cohortes bien plus importantes. Cette différence peut être expliquée par le travail de sensibilisation ces dernières années des équipes de pédiatrie au dépistage de l'AVB en cas d'ictère néonatal. Un travail pédagogique sous l'impulsion des sociétés savantes telles que le Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition Pédiatrique et de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a été réalisé. (66) Le message a été simplifié pour qu'il soit bien intégré : en cas de selles décolorées chez un nouveau-né voire un jeune nourrisson il faut éliminer une AVB. Dans un 2^{ème} temps et étant donné des sorties de maternité de plus en plus précoces une campagne de sensibilisation a été menée à la direction du grand public (Campagne « Alerte jaune » avec le soutien du Centre de Référence Maladies Rares du foie de l'enfant et de l'Observatoire Français sur l'Atrésie des Voies Biliaires. Un site internet a été créé (<https://www.alertejaune.com>). (67) (Annexe 4) Une carte colorimétrique des selles de nouveau-né a été insérée depuis 2018 en page 10 du carnet de santé. (Annexe 4) (68) Une application pour smartphone va être également disponible. Le rationnel de cette démarche était que « **Le meilleur moyen de communiquer clairement une couleur est de la montrer** ». De même, un protocole national de diagnostic et de soin est en cours de rédaction.

Tableau 15 Survie avec foie natif des enfants porteur d'AVB après HPE selon des études antérieures

Etudes	Pays	n	Périodes	Survie avec foie natif à 5ans
Fanna et al (51)	France	1428	1986-2015	41,2%
Nio et al (62)	Japon	3160	1989-2015	≈60%
Shinkai et al (63)	Japon	80	1970-1986	63%
DeVries et al (64)	Pays-Bas	214	1987-2008	46% (survie à 4ans)
Davenport et al (65)	RU	148	1999-2002	51% (survie à 4ans)
Notre étude	France	8	2012-2023	50% (70% à 3 ans)

AVB : Atrésie des voies biliaires, HPE : Hépatoportoentérostomie, RU : Royaume-Uni.

Contrairement à la cohorte française de 1986 à 2015, nous n'avons pas eu de décès de patients. L'amélioration constante du dépistage et de la prise en charge des AVB peut expliquer ce résultat positif.(51)

Tableau 16 Caractéristiques des cohortes d'AVB

	France (51)	Japon (63)	Pays-Bas (64)	RU (65)	Notre étude
Age de l'HPE m (min-max)	59 (6-199)	63 (33-159)	59 (20-210)	54 (7-175)	65 (41-74)
Type de KASAI					
Type I (%)	1,5	6,25	6,5		0
Type IIa (%)	7,8	2,5	12,6		25
Type IIb (%)	17,5				25
Type III (%)	68,4	91,25	80,4		50
Type de chirurgie					
Hépatoportocentrostomie classique (%)	83,5	50			75
Autre (%)	16,5	50			12,5

AVB : Atrésie des voies biliaires, HPE : Hépatoportocentrostomie, m : médiane, min : minimum, max : maximum. RU : Royaume uni.

Type I : oblitération du cholédoque (canaux cystique et hépatique commun perméables), Type IIa : oblitération du canal hépatique commun (canaux cystique et biliaire commun perméables), il existe parfois un kyste au niveau du hile. Type IIb : oblitération des canaux hépatique commun, cystique et cholédoque. Type III : oblitération des canaux hépatiques principaux à partir des canaux hépatiques gauche et droit au niveau du hile hépatique jusqu'au cholédoque inclus. (23,30)

L'âge de réalisation de l'HPE est en accord avec la littérature. (Tableau 16) Dans notre étude, la forme anatomique d'AVB était à 50% de Type 3, moins fréquente que dans les autres études répertoriées. (Tableau 16) Cette différence peut être en relation avec le faible effectif de notre cohorte. (51,63–65)

Cependant, nous avons mis en lumière une évolution favorable de la bilirubine conjuguée à 1 an et à 3 ans après HPE comme dans la cohorte Japonaise de Nio et al. (62) (Tableau 17) La bonne évolution de la bilirubinémie conjuguée, et donc de l'ictère, est un indicateur de succès de l'HPE. L'évolution des autres paramètres hépatiques sont en accord avec les données de la littérature.(62)

Tableau 17 Evolution des paramètres biologiques dans des cohortes d'AVB

	Japon (62) n=3160	Notre étude n=8
Taux à court terme	2 ans de suivi	2 ans de suivi
Bilirubine *	101 µmol/L	34,4 µmol/L
GGT	177 UI/L	6,6N (264 UI/L)
ALAT	70 UI/L	2,5N (87,4 UI/L)
Taux à moyen terme	5 ans de suivi	4 ans de suivi
Bilirubine *	10 µmol/L	13,5 µmol/L
GGT	110 UI/L	1,9N (76 UI/L)**
ALAT	55 UI/L	2N (70 UI/L)

Résultats exprimés par les moyennes.

GGT : Gamma glutamyl transférase, ALAT : Alanine aminotransférase, AVB : Atrésie des voies biliaires.

*Taux de bilirubinémie totale dans l'étude de Nio et al (Japon) (62) (normes non communiquées) et conjuguée dans notre étude (normale < 5µmol/L).

** dans notre étude un taux de GGT < 40 UI/L était considéré comme normal et pour les ALAT <35UI/L.

La prévalence des cholangites bactériennes était de 34 et 45 % en fonction de la procédure chirurgicale utilisée dans la cohorte de Nio et al. (62) Notre étude a montré une prévalence de cholangites bactériennes plus importantes à 71,4%. Cependant, nous avons considéré comme cholangite bactérienne toute manifestation de sepsis chez nos patients comme cela est recommandé dans la prise en charge des AVB (7). De ce fait, nous avons pu surestimer la prévalence. La procédure diagnostique des cholangites et le taux d'hémocultures positives dans l'étude de Nio et al n'avait pas été renseigné. (62)

Il a été difficile de comparer l'évolution des autres complications des AVB. En effet, peu de suivi de cohorte pédiatrique d'AVB sur le plan de l'HTP étaient retrouvés. La prévalence d'HTP était de 65,5% à 6 mois après réalisation d'une HPE dans une cohorte Japonaise (69). Notre étude montrait une prévalence de l'HTP à 100% avec une médiane de suivi à 3 ans. Ces deux résultats indiquait qu'il existait une évolution vers l'HTP à moyen terme.

Tableau 18 Proportion de patients transplantés dans des cohortes d'AVB

	Pays	n	Périodes	Transplantés (%)
Fanna et al.	France	1428	1986-2015	55
Davenport et al	Royaume-Uni	148	1999-2002	38
Nio et al	Japon	3160	1989-2015	40
Notre étude	France	8	2012-2023	37,5

AVB : Atrésie des voies biliaires.

Nos patients avaient un taux de TH en accord avec les données de la littérature (Tableau 18). (51,62,65) Les complications de la TH étaient peu documentées. La comparaison avec une cohorte de Hong Kong montrait des complications similaires. (Tableau 17) L'évolution était semblable sur ce point. (70)

Tableau 19 Complications de la TH dans des cohortes d'AVB publiées

	Pays	n	Périodes	TH n(%)	Sténose bilio- digestive n(%)	Autres complications n(%)
Saing et al.(70)	Hong Kong	96	1979-1997	11(11)	2 (2)	1 (1)
Notre étude	France	8	2012-2023	3(37)	1 (12,5)	1 (12,5)

TH : Transplantation hépatique, AVB : Atrésie des voies biliaires.

Sur le plan nutritionnel les différentes études ont montré une perte pondérale plus important chez les enfants présentant une cholestase. (70) (71) Nos résultats sont en accords avec ces études surtout pour nos patient transplantés qui présentaient une cholestase plus sévère.

Dans cette même étude, l'albuminémie était significativement plus basse chez les enfants présentant une cholestase par rapport aux enfants non cholestatiques. Ils ont montré une corrélation entre ce taux bas et l'apport nutritionnel protéique (71). La diminution des apports alimentaires, la malabsorption due à la cholestase, la diminution du métabolisme protéique hépatocytaire et la présence du shunt porto-systémique expliquent ces perturbations biologiques. (71) Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de diminution de l'albuminémie. Cette différence pourrait être en relation avec l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle au cours du temps. Elle pourrait aussi être due à la faible puissance de notre étude.

Tableau 20 Prévalence de la carence en vitamine liposolubles dans des cohortes d'AVB

	Pays	n	Périodes	Carence en vitamine D n(%)	Carence en vitamine A n(%)	Carence en vitamine E n(%)
Shneider et al(72)	E-U	56	2006-2014	16 (27)	18 (32)	3(5)
Toki et al (73)	Japon	8	1997	1 (12,5)		
Shen et al(74)	Japon	23	2012*	18 (81,8)	17 (73,9)	21 (91,3)
Notre étude	France	8	2012-2023	1 (12,6)	2 (25)	5 (62,5)

AVB : Atrésie des voies biliaires, E-U : États-Unis. * Date de publication de l'étude.

La prévalence de la carence en vitamine D était faible et comparable dans notre étude à celle de Toki et al. (73) (Tableau 20). Cependant, les études de Schneider et al et Shen et al, sur de plus grands effectifs, rapportaient une prévalence beaucoup plus importante. Ces résultats surprenants étaient probablement en rapport avec des protocoles de supplémentation vitaminique différents et aux caractéristiques intrinsèques des patients de chaque cohorte (forte pigmentation cutanée par exemple). (72,74) Ainsi, dans l'étude Dr Shen et al (Japon) les patients étaient supplémentés par 400 UI/jour de cholécalciférol et par 1200 UI/jour dans l'étude de Schneider et al. (74) (72) Dans notre cohorte, la forme de vitamine D la plus utilisée était de l'ergocalciférol 1000UI/mL. Un dosage expliquerait une meilleure supplémentation et une diminution des carences en vitamine D. (72–74)

De plus la posologie des suppléments systématiques en vitamines A et E étaient plus basses dans les cohortes ayant le plus de carences dans ces vitamines. Ainsi dans la cohorte de Shen et al (Japon) la supplémentation en vitamine A était de 5750 UI/ jour et en vitamine E à 5 mg soit 7,46UI./ jour (74). Par contre la supplémentation dans celle de Shneider et al (États-Unis) était pour la vitamine A jusqu'à 50000UI/jour et en vitamine E à 25UI/kg/jour (72). De plus, les patients ictériques avaient un moins bon dosage de vitamines sanguines. (72). Notre étude avait montré une faible proportion de carence en vitamine A et une plus forte proportion en vitamine E malgré une supplémentation systématique dans la petite enfance, en accord avec les bonnes pratiques et la littérature scientifique. (75,76) Ainsi, on pourrait éventuellement préconiser de tester une augmentation des posologies en vitamines liposolubles. De plus, une surveillance plus rapprochée pourrait nous permettre de corriger plus rapidement ces carences vitaminiques. De nouvelles formes de solutés multivitaminés sont désormais disponibles avec une autorisation de mise sur le marché : « prévention ou traitement d'une carence de l'ensemble des vitamines liposolubles (D, E, K et A) chez les adultes et enfants de plus de 4 ans atteints de

mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale et/ou un déficit en vitamines et oligoéléments » (ex : DEKAS PLUS®).

Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de notre étude causait notamment un biais de sélection d'échantillonnage et de survie rendant notre étude peu généralisable. Aucun lien de causalité ne peut être affirmé

La période de suivi était insuffisante pour évaluer le pronostic à moyen et long terme.

Nous n'avons pas exploré les éventuels facteurs confondants concernant l'évolution nutritionnelle. Un plus grand effectif et une plus longue durée de suivi permettrait de limiter ce biais.

5 Conclusion

Notre étude a mis en lumière le profil évolutif des patients suivis au CHUAP pour une AVB. Elle souligne l'évolution globale péjorative malgré les progrès constants de la prise en charge, qui reste palliative, avec un taux de transplantation hépatique à l'âge pédiatrique élevé à moyen terme.

Notre travail comme les études disponibles dans la littérature illustre que la prise en charge doit être la plus précoce et spécialisée possible pour retarder l'apparition des complications inéluctables.

Un suivi plus prolongé notamment à l'âge adulte permettrait de mieux appréhender l'évolution des AVB.

6 Références

1. Desmet VJ. [Cystic diseases of the liver. From embryology to malformations]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(8-9):858-60.
2. Roskams T, Desmet V. Embryology of Extra- and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal plate. *Anat Rec.* juin 2008;291(6):628-35.
3. Abou-Khalil JE, Bertens KA. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Biliary Tree. *Surgical Clinics of North America.* 1 avr 2019;99(2):163-74.
4. Zong Y, Stanger BZ. Molecular mechanisms of bile duct development. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 1 févr 2011;43(2):257-64.
5. Davenport M, Muntean A, Hadzic N. Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity. *JCM.* 1 déc 2021;10(23):5675.
6. Gerber MA, Thung SN. Histology of the Liver: *The American Journal of Surgical Pathology.* sept 1987;11(9):709-10.
7. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics.* 21st edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2019.
8. Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* juin 2016;59(6):1098-103.
9. Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep.* déc 2016;36(6):e00416.
10. Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, Morgan DJ, Ching MS. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacol Toxicol.* janv 2001;88(1):3-15.
11. Poupon R, Chignard N, Rosmorduc O, Barbu V, Housset C. [Biliary function and its regulation]. *Med Sci (Paris).* déc 2004;20(12):1096-9.
12. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surgical Clinics of North America.* avr 2004;84(2):413-35.
13. Werner Platzer. *Atlas de poche d'anatomie* [Internet]. Flammarion Médecine Sciences; 2001 [cité 10 mai 2024]. 438 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/atlasdepochedana0000wern>
14. Esneault S. *Planning pour la thérapie de tumeur du foie par ultrasons haute intensité* [Internet] [PhD Thesis]. Université Rennes 1; 2009 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00497749/>

15. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and Embryology of the Biliary Tract. *Surgical Clinics of North America*. avr 2014;94(2):203-17.
16. Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.netterimages.com/gallbladder-and-extrahepatic-bile-ducts-labeled-hansen-ca-2e-general-anatomy-frank-h-netter-40107.html>
17. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology*. nov 2017;27(21):R1147-51.
18. Marmugi A. Perturbations métaboliques hépatiques: implication des xénosenseurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) et PXR (Pregnane X Receptor) et d'un perturbateur endocrinien, le Bisphénol A. 2012.
19. Histologie générale [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HG/>
20. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. sept 2016;73:1-9.
21. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Seminars In Immunopathology*. sept 2009;31(3):371-81.
22. Sira M, Salem T, Sira A. Biliary Atresia: A Challenging Diagnosis. *Global J Gastroenterol Hepatol*. 15 juin 2013;1:24-35.
23. Martinet C, Lacaille F, Lachaux A. Hépatologie de l'enfant. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (Pedia).
24. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):128.
25. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: Current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. juin 1996;23(6):1682-92.
26. Xu X, Dou R, Zhao S, Zhao J, Gou Q, Wang L, et al. Outcomes of biliary atresia splenic malformation (BASM) syndrome following Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *World Jnl Ped Surgery*. mai 2022;5(3):e000346.

27. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, Hadchouel M. CFC1 Gene Mutation and Biliary Atresia With Polysplenia Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. mars 2002;34(3):326.
28. Beaugerie L, Sokol H. *Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2014. (DFGSM 2-3 médecine).
29. Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. Cystic biliary atresia: an etiologic and prognostic subgroup. *Journal of Pediatric Surgery*. sept 2008;43(9):1619-24.
30. Moreno J. Biliary Atresia: A Systematic Review of Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *General Surgery Open Access Open Journal*. 2 nov 2020;1:43-9.
31. Shaughnessy MP, Spencer-Manzon M, Cowles RA. Antenatally detected liver and biliary pathology. *Semin Pediatr Surg*. août 2020;29(4):150939.
32. Abbey P, Kandasamy D, Naranje P. Neonatal Jaundice. *Indian J Pediatr*. 15 sept 2019;86(9):830-41.
33. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, Nishiyama S, Muraji T, Nishijima E, et al. Sonographic Diagnosis of Biliary Atresia in Pediatric Patients Using the “Triangular Cord” Sign Versus Gallbladder Length and Contraction. *American Journal of Roentgenology*. nov 2003;181(5):1387-90.
34. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary Atresia: US Diagnosis. *Radiology*. sept 2007;244(3):845-51.
35. Sung S, Jeon TY, Yoo SY, Hwang SM, Choi YH, Kim WS, et al. Incremental Value of MR Cholangiopancreatography in Diagnosis of Biliary Atresia. *Alpini GD, éditeur. PLoS ONE*. 24 juin 2016;11(6):e0158132.
36. Chan WK, Chung PHY, Wong KKY. The Value of Hepatic Scintigraphy in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Front Pediatr*. 31 mai 2022;10:874809.
37. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2017;64(1):154-68.
38. Vij M, Rela M. Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future Sci OA*. 6(5):FSO466.

39. Quondamatteo F, Knittel T, Mehde M, Ramadori G, Herken R. Matrix metalloproteinases in early human liver development. *Histochemistry and Cell Biology*. 21 oct 1999;112(4):277-82.
40. Ruraz M, Czubkowski P, Chrzanowska K, Cielecka-Kuszyk J, Marczak A, Kamińska D, et al. Biliary Atresia in Children With Aberrations Involving Chromosome 11q. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. mars 2014;58(3):e26-9.
41. Jiang J, Wang J, Shen Z, Lu X, Chen G, Huang Y, et al. Serum MMP-7 in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics*. 1 nov 2019;144(5):e20190902.
42. Home - Gene - NCBI [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
43. Kobelska-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. pg. 2014;3:136-41.
44. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *Journal of Hepatology*. sept 2016;65(3):631-42.
45. Hoilat GJ, John S. Choledochal Cyst. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557762/>
46. Cerone J, Rios A. Galactosemia. *Pediatrics In Review*. 1 oct 2019;40(Supplement_1):24-7.
47. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Karnebeek CDM van, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genetics in Medicine*. 1 déc 2017;19(12):1380-95.
48. Wildhaber BE. Biliary Atresia: 50 Years after the First Kasai. *ISRN Surgery*. 6 déc 2012;2012:1-15.
49. Sinha CK, Davenport M. Biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008;13(2):49-56.
50. Sharma S, Gupta DK. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepatoportoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. déc 2017;33(12):1275-82.
51. Fanna M, Masson G, Capito C, Girard M, Guerin F, Hermeziu B, et al. Management of Biliary Atresia in France 1986 to 2015: Long-term Results. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. oct 2019;69(4):416.

52. Bozic MA, Puri K, Molleston JP. Screening and Prophylaxis for Varices in Children with Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* juill 2015;17(7):27.
53. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, et al. Prognostic Value of Endoscopy in Children With Biliary Atresia at Risk for Early Development of Varices and Bleeding. *Gastroenterology.* déc 2010;139(6):1952-60.
54. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *Journal of Hepatology.* févr 2017;66(2):320-7.
55. Lee WS, Song ZL, Em JM, Chew KS, Ng RT. Role of primary prophylaxis in preventing variceal bleeding in children with gastroesophageal varices. *Pediatrics & Neonatology.* 1 mai 2021;62(3):249-57.
56. Shen WJ, Chen G, Wang M, Zheng S. Liver fibrosis in biliary atresia. *World J Pediatr.* avr 2019;15(2):117-23.
57. An international panel is comprised of Anthony J. Demetrius, Kenneth P. Batts, Amar P. Dhillon, Linda Ferrell, John Fung, Stephen A. Geller, John Hart, Pekka Hayry, Walter J. Hofmann, Stephan Hubscher, Josef Kemnitz, George Koukoulis, Randall G. Lee, Klaus J. Lewin, Jurgen Ludwig, Rod S. Markin, Lidija M. Petrovic, M. James Phillips, Bernard Portmann, Jorge Rakela, Parmjeet Randhawa, Finn P. Reinholt, Michael Reynolds, Marie Robert, Hans Schlitt, Kim Solez, Dale Snover, Eero Taskinen, Swan N. Thun. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology.* mars 1997;25(3):658-63.
58. Itri JN, Heller MT, Tublin ME. Hepatic transplantation: postoperative complications. *Abdom Imaging.* déc 2013;38(6):1300-33.
59. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* août 1996;24(2):289-93.
60. Shen QL, Chen YJ, Wang ZM, Zhang TC, Pang WB, Shu J, et al. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2015;21(22):6931-6.
61. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, Hojsak I, Jahnel J, Pai N, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2019;69(4):498-511.

62. Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int.* déc 2017;33(12):1319-25.
63. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2009;48(4):443-50.
64. De Vries W, De Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PMJG, Hulscher JBF, et al. Biliary Atresia in The Netherlands: Outcome of Patients Diagnosed between 1987 and 2008. *The Journal of Pediatrics.* avr 2012;160(4):638-644.e2.
65. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet.* 24 avr 2004;363(9418):1354-7.
66. Campagne de sensibilisation des soignants [Internet]. AMFE. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://amfe.fr/missions-nos-combats/depistage/campagne-de-sensibilisation-des-soignants/>
67. Sommaire [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.alertejaune.com/>
68. Vidéos sur le dépistage [Internet]. AMFE. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://amfe.fr/missions-nos-combats/depistage/videos-sur-le-depistage/>
69. Khong PL, Ooi CGC, Saing H, Chan KL, Wong WHS, Tam PKH, et al. Portal venous velocity in the follow-up of patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *Journal of Pediatric Surgery.* juin 2002;37(6):873-6.
70. Saing H, Fan ST, Chan KL, Wei W, Mya GH, Lo CM, et al. Treatment of biliary atresia by portoenterostomy and liver transplantation: The Queen Mary Hospital, Hong Kong experience. *Tohoku J Exp Med.* janv 1997;181(1):109-16.
71. Shiga C, Ohi R, Chiba T, Nio M, Endo N, Mito S, et al. Assessment of nutritional status of postoperative patients with biliary atresia. *Tohoku J Exp Med.* janv 1997;181(1):217-23.
72. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, et al. Efficacy of Fat-Soluble Vitamin Supplementation in Infants With Biliary Atresia. *Pediatrics.* sept 2012;130(3):e607-14.
73. Toki A, Todani T, Watanabe Y, Sato Y, Ogura K, Yoshikawa M, et al. Bone Mineral Analysis in Patients with Biliary Atresia after Successful Kasai Procedure. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 1997;181(1):213-6.

74. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, et al. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2012;55(5):587-91.
75. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients.* 16 oct 2017;9(10):1126.
76. Yang C, Perumpail B, Yoo E, Ahmed A, Kerner Jr. J. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. *Nutrients.* 16 oct 2017;9(10):1127.

7 Annexes

Annexe 1 Score METAVIR

Score histopathologique du foie initialement utilisé dans le cadre du suivi des hépatites C Chroniques. Il permet classier l'activité (A) inflammatoire dans le cadre de l'infection virale hépatique et les atteintes fibreuses (F) du foie. (59) Dans le cadre de l'AVB, la classification de l'activité n'est pas utile

A0 : Absence d'activité inflammatoire

A1 : Activité inflammatoire faible

A2 : Activité inflammatoire modérée

A3 : Activité inflammatoire sévère

F0 : Absence de fibrose

F1 : Fibrose portale sans septa fibreux

F2 : Fibrose portale avec rares septa

F3 : Nombreux septa fibreux sans cirrhose

F4 : Cirrhose

Annexe 2 Elastométrie

L'élastométrie utilise une onde élastographique unidimensionnelle, dont la vitesse de propagation change en fonction du type de tissu. Plus la fibrose est importante plus élevée est la mesure. L'approximation du stade de fibrose anatomopathologique est comme suit :

F1 correspond à une élastométrie <6,8kPa,

F2 entre 6,9 et 7,9 kPa,

F3 entre 8 et 15 kPa

F4 supérieur 15kPa. (57).

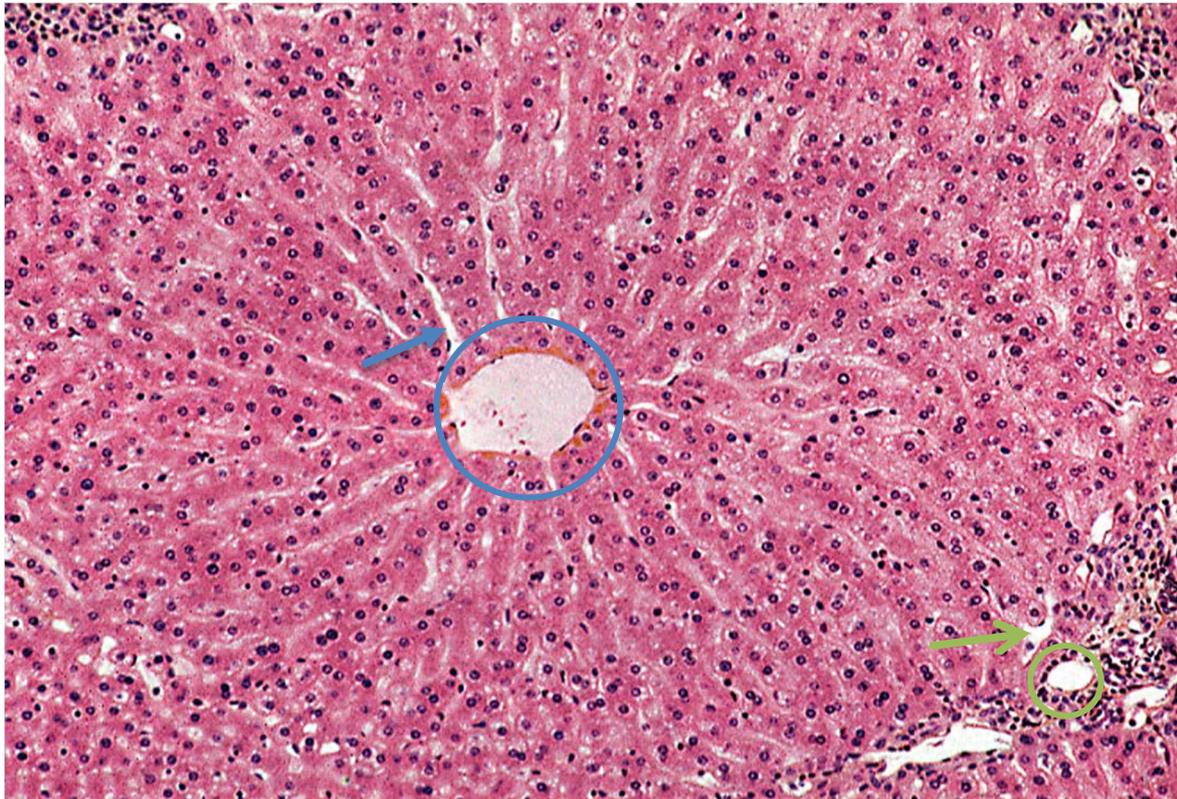
L'élastométrie hépatique était évaluée au CHUAP par un Fibroscan ®.(60)

Annexe 3 Classification des VO

Il n'existe pas de classification spécifique pour les VO en pédiatrie. Elles sont dans la majorité des cas classifiées en 3 grades et se caractérisant comme suit (52–54) :

- Grade I : VO de faible taille disparaissant à l'insufflation endoscopique.
- Grade II : VO ne disparaissant pas à l'insufflation et non circonférentielles.
- Grade III : VO circonférentielles et ne disparaissant pas à l'insufflation.

Annexe 5 Figures supplémentaires



Rond bleu : Veine centrale. Rond Vert : Veine porte. Flèche verte canalicule biliaire. Flèche bleue : sinusoïde.

Figure annexe 3 coupe histologique d'un lobule hépatique. (19)

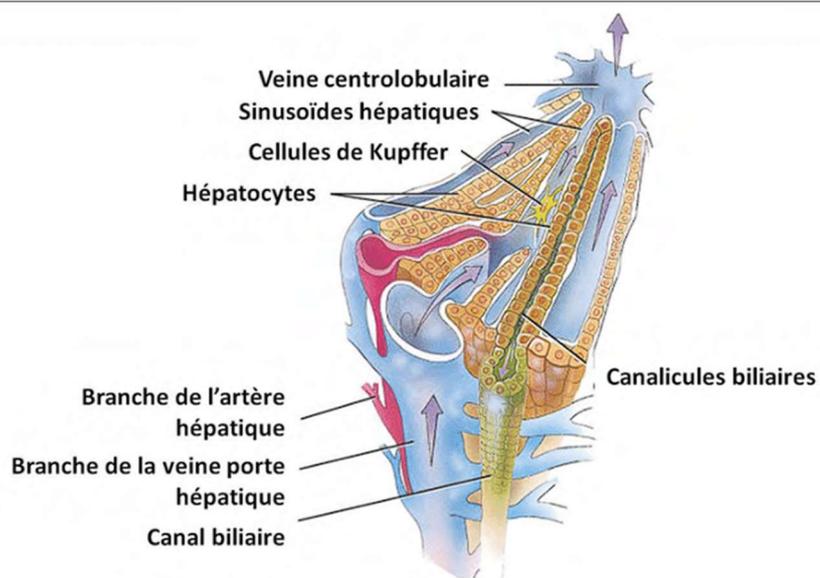


Figure annexe 4 organisation du lobule hépatique. (18)

Profil évolutif des atrésies des voies biliaires : A propos d'une cohorte d'enfants suivis au CHU Amiens-Picardie entre 2012 et 2023.

Introduction : l'atrésie des voies biliaire (AVB) est une maladie congénitale hépatique rare évoluant inexorablement vers la cirrhose. L'hépatoportoentérostomie avant la 8^{ème} semaine de vie est palliative mais nécessaire pour retarder la date de la transplantation hépatique (TH). La gestion des complications (cholangites bactériennes, hypertension portale, cirrhose hépatique) permet d'améliorer le pronostic.

Objectif : évaluer le profil évolutif des AVB suivies en pédiatrie. Le critère de jugement principal était la survie sans TH.

Population et méthodes : Notre étude était rétrospective, longitudinale et monocentrique. Tous les patients <18ans suivis au CHU Amiens entre 2012 et 2023 pour une AVB étaient inclus. Les données cliniques et paraclinique étaient collectés à partir du dossier médical informatisé.

Résultats : Huit enfants ont été inclus dont 50% de garçons. Cinquante pourcents avait un type III. La médiane de suivi était de 3 ans. Le diagnostic définitif était fait en moyenne au 58^{ème} jour de vie. La survie sans TH était de 70% à 3 ans et de 50% à 5 ans. On notait dans les suites une disparition de l'ictère. Dans l'évolution : 71,4% présentaient un ou des épisodes de cholangites bactériennes, 100% une hypertension portale et 50% une fibrose hépatique modérée à sévère. Après la TH une moyenne de 702 jours de nutrition entérale était nécessaire.

Discussion et conclusion : L'évolution globale reste péjorative malgré les progrès constants de la prise en charge, avec un taux de TH à l'âge pédiatrique élevé.

Notre travail, comme les études disponibles, illustre que la prise en charge doit être précoce et spécialisée pour retarder l'apparition des complications.

Mots clés : Atrésie des voies biliaires, Cholestase néonatale, Hépatoportoenterostomie, Transplantation hépatique pédiatrique, Cirrhose.

Evolving profile of biliary atresia: About a pediatric cohort followed at the University Hospital of Amiens-Picardy between 2012 and 2023. [PEAVB]

Introduction: Biliary atresia (BA) is a rare congenital liver disease that inexorably progresses to cirrhosis. Hepatoportoenterostomy before the 8th week of life is palliative but necessary to delay the timing of liver transplantation (LT). Managing complications (bacterial cholangitis, portal hypertension, hepatic cirrhosis) helps improve prognosis.

Objective: To evaluate the evolutionary profile of biliary atresia (BA) cases followed in pediatrics. The primary outcome measure was survival without liver transplantation (LT).

Population and Methods: Our study was retrospective, longitudinal, and monocentric. All patients <18 years old followed at Amiens University Hospital between 2012 and 2023 for biliary atresia (BA) were included. Clinical and paraclinical data were collected from the computerized medical records.

Results: Eight children were included, with 50% being boys. Fifty percent had type III biliary atresia. The median follow-up was 3 years. The definitive diagnosis was made on average at the 58th day of life. Survival without liver transplantation (LT) was 70% at 3 years and 50% at 5 years. Improvement in jaundice was noted postoperatively. In terms of evolution, 71.4% experienced one or more episodes of bacterial cholangitis, 100% had portal hypertension, and 50% had moderate to severe hepatic fibrosis. Following LT, an average of 702 days of enteral nutrition was required.

Discussion and Conclusion: The overall evolution remains unfavorable despite the constant progress in management, with a high rate of liver transplantation (LT) at a pediatric age.

Our study, like available studies, illustrates that management must be early and specialized to delay the onset of complications.

Keywords: Biliary atresia, Hepatic portoenterostomy, Liver transplantation, Cirrhosis, Infectious cholangitis, Portal hypertension, Cirrhosis