La cholestase : prudence!

Fernando Alvarez, MD et Cybèle Bergeron, MD

Qu'est-ce que la cholestase?

L'ictère par cholestase peut commencer au même moment que l'ictère physiologique ou l'ictère dû au lait maternel, mais il peut également débuter pendant ou plus tard. Il faut toujours observer l'enfant à la lumière naturelle afin de ne pas omettre la présence d'ictère. Le bébé sera de couleur jaune-orange dans le cas d'une hyperbilirubinémie non conjuguée, alors que son teint apparaîtra jaune-vert en cas d'ictère par cholestase. La présence de selles pâles (blanchâtres ou grisâtres), pouvant être confirmées au toucher rectal, d'urines foncées tachant les couches et d'hépatomégalie (plus de 2 cm sous le rebord costal) oriente vers un diagnostic de cholestase.

L'atrésie des voies biliaires doit être soupçonnée lors d'une hépatomégalie à consistance ferme ou lorsque le foie est en position médiane, c'est-à-dire lorsqu'il est palpé surtout au niveau de l'épigastre. Il est important de suivre l'évolution de la couleur des selles lorsque l'on suspecte une cholestase. Des selles complètement décolorées se présentent lors d'une atrésie des voies biliaires. L'atrésie des voies biliaires ne s'accompagne pas toujours d'une décoloration complète des selles et le foie peut être normal à l'examen physique, surtout durant le premier mois de vie du nouveau-né. Une décoloration incomplète des selles est généralement associée à une anomalie intra-hépatique.

Quel que soit l'âge du nouveau-né, le niveau de bilirubine conjuguée est anormal s'il est supérieur à 20 µmol/L ou s'il se trouve à plus de 10 % de la bilirubine totale. Le diagnostic différentiel de la cholestase néonatale est extensif (tableau 1). Sa présentation clinique est similaire à plusieurs causes et elle n'aide pas à préciser le diagnostic, dans la plupart des cas.

Une échographie normale n'exclut pas la présence d'une atrésie des voies biliaires.

Comment poser le diagnostic de l'hyperbilirubinémie conjuguée?

Les antécédents

Les antécédents familiaux peuvent orienter le diagnostic

Tableau 1
Les causes de la cholestase selon le siège de la lésion

Intra-hépatiques		Intra-hépatiques et extra-hépatiques	Extra-hépatiques
• Anomalie du métabolisme des acides aminés • Anomalie du métabolisme des acides biliaires • Anomalie du métabolisme des carbohydrates • Anomalie du métabolisme des lipides • Cholestase fibrogène familiale progressive • Cholestase néonatale transitoire • Virus *Coxsackie* • Cytomégalovirus • Déficience en α_1-antitrypsine • *Échovirus* • Fibrose kystique du pancréas	• Hémochromatose néonatale • Herpès simplex • Hyperalimentation intraveineuse • Hypopituitarisme • Hypothyroïdie • Intoxication médicamenteuse • Maladie mitochondriale • Maladie peroxysomiale • *Parvovirus* B19 • Rubéole • Syndrome d'Alagille • Syphilis • Toxoplasmose • Trisomie 18 et 21 • VIH • Virus herpès humain 6	• Atrésie des voies biliaires • Cholangite sclérosante néonatale	• Kyste du cholédoque • Lithiases • Perforation spontanée des voies biliaires extra-hépatiques • Sténose congénitale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

vers une maladie héréditaire.

Il faut également questionner les parents au sujet des facteurs de risque de cholestase néonatale bénigne transitoire, soit une prématurité, une souffrance périnatale, un retard de croissance intra-utérin, des infections bactériennes périnatales et une hyperalimentation intraveineuse.

Le poids de naissance est habituellement normal chez un enfant atteint d'atrésie des voies biliaires ou d'un kyste du cholédoque. Si l'enfant est né avec un poids inférieur à la normale, on doit suspecter la possibilité d'une maladie métabolique, d'une

Le **Dr Alvarez** est professeur de pédiatrie, Université de Montréal. Il est aussi hépatologue pédiatrique et directeur du Programme de transplantation hépatique, Hôpital Sainte-Justine.

La **Dre Bergeron** est résidente en pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine.

infection congénitale ou du syndrome d'Alagille.

Quels tests doit-on pratiquer?

Les valeurs de bilirubine ne correspondent pas au degré de gravité de la cholestase. Les niveaux d'aminotransférases sériques (AST/ALT) sont habituellement deux à quatre fois plus élevés que les valeurs normales. On doit alors suspecter un processus hépatocellulaire, tel qu'une infection virale. Des valeurs normales de la gamma-glutamyl-transférase (gamma GT) peuvent orienter vers un diagnostic de cholestase fibrogène progressive familiale. La gamma GT est augmentée dans les autres cas de cholestase.

Lors d'une grave atteinte au foie ou en présence de certaines maladies métaboliques et d'hypopituitarisme, une hypoglycémie peut survenir et doit être traitée par la suite. Il faut également demander les valeurs de l'albumine et du coagulogramme, lesquelles peuvent être perturbées lors d'une importante maladie hépatique.

Un bilan devrait être effectué dans certains cas afin d'exclure les causes infectieuses, métaboliques, endocriniennes et génétiques. La liste des tests suggérés en cas de cholestase se trouve au tableau 2. L'investigation des

Tableau 2

Bilan initial suggéré lors d'une cholestase

Échographie abdominale

- Albumine
- Alanine aminotransférase
- Aspartate aminotransférase
- Coagulogramme
- Dosage α_1-antitrypsine
- Gamma-glutamyl-transférase
- Glycémie
- Hormone thyréotrope et cortisol
- Phosphatase alcaline
- Sérologie et cultures pour le syndrome Torch
- Sérologie parvovirus

Avec une insuffisance hépatique, ajouter :

- Chromatographie des acides aminés
- Ferritine

Tests sanguins

- Analyse et culture bactérienne
- Culture de cytomégalovirus

Avec une insuffisance hépatique, ajouter :

- Substances réductrices
- Chromatographie des acides organiques

Test d'urine

Test à la sueur

Selon le soupçon clinique :

- Caryotype
- Échographie cardiaque
- Examen ophtalmologique (embryotoxon, cataractes, rétinite)
- Ponction lombaire, hémoculture
- Radiographie pulmonaire (recherche de vertèbres en forme de papillon)

causes structurales doit être effectuée au même moment que ce bilan et elle demeure une priorité.

Une hyperbilirubinémie conjuguée peut être la conséquence d'une infection bactérienne, plus particulièrement à l'*Escherichia coli* ou à d'autres bactéries à gram négatif. Il faut toujours procéder à une analyse et à une culture d'urine. On procédera également à une hémoculture et à une ponction lombaire, au moindre doute. Les infections qui font partie du syndrome Torch seront également recherchées par sérologies et/ou cultures. Les *Parvovirus*, les *Échovirus* et les virus *Coxsackie* peuvent aussi être en cause.

Du côté métabolique, plusieurs conditions peuvent causer une hyperbilirubinémie conjuguée. On les classe selon leur pouvoir à engendrer ou non une insuffisance hépatique. La tyrosinémie et l'hypothyroïdie font partie du dépistage néonatal au Québec.

Dans tous les cas de cholestase sans insuffisance hépatique, le niveau d'α_1-antitrypsine devrait être demandé.

Exclure les conditions chirurgicales

L'échographie abdominale doit être pratiquée chez tous les enfants atteints d'hyperbilirubinémie conjuguée. Il faut toutefois retenir qu'une échographie normale n'exclut pas la présence d'une atrésie des voies biliaires. La principale utilité de l'échographie consiste à diagnostiquer les kystes du cholédoque. Les voies biliaires normales du nouveau-né ne sont pas visibles. Certaines lithiases, bien qu'elles soient très rares, peuvent cependant être visualisées. L'absence de la vésicule biliaire est peu spécifique, mais elle est parfois reliée à une cholestase intrahépatique grave ou à une atrésie des voies biliaires. Plusieurs malformations sont associées à l'atrésie des voies biliaires, notamment la

QUESTIONS ET RÉPONSES

1. Est-ce que la cholestase néonatale transitoire peut laisser des séquelles?

Cette condition se nomme également « cholestase néonatale bénigne ». Comme son nom l'indique, ce type de cholestase ne laisse pas de séquelles et est d'une durée limitée. On s'attend à une résolution complète de la cholestase, et ce, sans intervention chirurgicale pratiquée durant la première année de la vie de l'enfant.

2. Pourquoi doit-on donner des vitamines A, D, E et K aux enfants atteints de cholestase?

Ces vitamines sont essentielles pour la vision, la croissance des os, certaines fonctions des nerfs et pour la coagulation sanguine, mais elles sont plus difficilement absorbées lors d'une cholestase. On doit donc donner des suppléments de ces vitamines à l'enfant afin de prévenir les conséquences d'un déficit.

3. Quels sont les risques d'une biopsie?

Le saignement représente l'une des complications possible. Dans certains cas, des produits sanguins peuvent être utilisés avant la procédure pour prévenir ce saignement. De plus, on utilise une technique aseptique lors de la biopsie afin de diminuer le risque d'infection. Cette intervention peut occasionner de la douleur, mais celle-ci peut être contrôlée à l'aide de médicaments anti-douleur.

polysplénie, l'asplénie, la malrotation, l'absence de veine cave inférieure, une veine porte pré-duodénale et certaines malformations cardiaques. Certains de ces éléments doivent être recherchés à l'échographie abdominale.

L'utilité de la scintigraphie biliaire est discutable, puisqu'un examen minutieux des selles fournit la même information.

Une biopsie hépatique est parfois nécessaire pour poser le diagnostic. Lors d'une atrésie des voies biliaires, on retrouve une prolifération des canaux biliaires, des bouchons bilieux, une infiltration inflammatoire ainsi qu'une fibrose portale. D'autres anomalies sont typiques de certaines maladies intra-hépatiques. Parfois, la biopsie n'est pas concluante. Selon la suspicion, on peut enchaîner avec des biopsies sériées ou procéder à une exploration chirurgicale avec cholangiographie per-opératoire.

Quelle que soit la cause, si la cholestase se prolonge au-delà de quelques semaines, on cherchera à en prévenir les conséquences chroniques possibles, soit un déficit en vitamines liposolubles, une malnutrition et un prurit.

L'atrésie des voies biliaires : à exclure prioritairement

Cette maladie semble être généralement acquise plutôt que congénitale, puisque la majorité des enfants qui en sont atteints présentent un méconium normal à la naissance, ainsi que des selles colorées quelques jours après la naissance. Il se produit une destruction progressive des voies biliaires et une fibrose des voies intra-hépatiques et extra-hépatiques. L'étiologie demeure indéterminée pour l'instant. Une chirurgie est toujours nécessaire pour traiter l'atrésie des voies biliaires. Il est important de retenir que la survie à long terme après cette opération dépend surtout de l'âge de l'enfant lors de l'opération : environ 75 % des patients survivront pendant au moins 10 ans si l'opération a eu lieu avant 50 jours de vie. Par la suite, on s'attend à un déclin rapide des possibilités de survie de l'intervention chirurgicale.

La cholestase néonatale transitoire : très fréquente

La cholestase néonatale transitoire résulte en une combinaison de facteurs, dont l'immaturité de la sécrétion biliaire, pouvant être aggravée chez un enfant prématuré, et l'hypoxie ou l'ischémie hépatique à la suite d'un stresseur périnatal et/ou de la diminution du flot biliaire par un retard de l'alimentation entérale. Normalement, la cholestase se résout complètement et spontanément après quelques mois. Bien entendu, ce diagnostic doit être envisagé seulement après l'exclusion des autres causes possibles. *Clin*

Références disponibles — contactez *Le Clinicien* à : **clinicien@sta.ca**

À retenir...

- Chez tous les nouveau-nés ictériques, il est essentiel de reconnaître tôt s'il s'agit d'une cholestase.
- L'atrésie des voies biliaires doit toujours être soupçonnée en présence de décoloration des selles, d'urines foncées, d'hépatomégalie ou d'une persistance de l'ictère.
- Il est important de veiller à ce que les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires soient opérés le plus tôt possible.