

DEVENIR DES CHOLESTASES DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL D'ENFANTS ALBERT ROYER-SÉNÉGAL

OUTCOME OF NEWBORN AND INFANT CHOLESTASIS IN ALBERT ROYER'S CHILD'S NATIONAL HEALTH CENTER- SENEGAL

BA A., FAYE P.M., BA I.D., FALL A.L., CISSÉ D.F., DJENG Y.J., NIANG B., DÈME-LY I., THIONGANE A., NDONGO A., NGOM G., DIOUF S., N'DIAYE O.

RÉSUMÉ

Introduction : L'ictère cholestatique du nouveau-né est une pathologie rare mais potentiellement grave traduisant une dysfonction hépatobiliaire secondaire à des maladies hépatiques variées. Une évaluation appropriée, précoce associée à une prise en charge adaptée conditionnent le pronostic. L'objectif de notre étude était d'évaluer le devenir des cholestases du nouveau-né et du nourrisson au Sénégal.

Patients et Méthodes : Les données sociodémographiques, cliniques, biologiques, échographiques, histologiques et le devenir de 100 nouveau-nés et nourrissons ont été rétrospectivement recueillis à partir des dossiers d'hospitalisation.

Résultats : L'âge moyen à l'admission était de 68 jours, avec une prédominance féminine (61%). Près des deux tiers (64%) avaient consulté dans les 28 premiers jours de vie. Le principal motif de consultation était l'ictère cutanéomuqueux (100%), associée à des selles décolorées (47%) et des urines foncées (70%). La bilirubinémie conjuguée moyenne était de 81,7 mg/L. Dans plus d'un tiers des cas (36%), le diagnostic était indéterminé. L'atrésie des voies biliaires était la principale étiologie retrouvée (24%).

L'évolution était marquée par une régression complète clinique et biologique de la cholestase chez 32 nourrissons et une persistance de l'ictère dans la deuxième année chez la moitié des enfants (50) parmi lesquels 21 étaient perdus de vue et seuls 29% continuaient leur suivi. Ils étaient tous dénutris et 9 (31%) présentaient une cirrhose hépatique décompensée. Dix huit enfants étaient décédés dans les premiers mois de vie.

Conclusion : Les étiologies des ictères cholestatiques demeurent encore indéterminées dans une large proportion à Dakar. Le pronostic reste réservé tant sur le plan nutritionnel que vital en raison du retard diagnostique et du plateau technique limité.

Mots-clés : ictère, cholestase, atrésie des voies biliaires

ABSTRACT

Introduction : Cholestatic jaundice of the newborn is a rare but potentially serious pathology that reflecting hepatobiliary dysfunction secondary to various liver diseases. Appropriate, and early assessment associated with adequate management determined the prognosis. The aim of our study was to assess the outcome of newborn and infant cholestasis in Senegal.

Patients and Methods : Socio-demographics, clinicals, biologicals, ultrasound, histological and outcomes data for 100 infants were retrospectively collected in medical record.

Results : The mean age at admission was 68 days, with a female predominance (61%). Nearly two thirds (64%) had been consulted in the first 28 days of life. Jaundice was the most common symptoms (100%), associated with acholic stools (47%) and dark urine (70%). Cholestasis was consistent with mean of conjugated bilirubinemia at 81.7 mg/L. In more than one third (36%), diagnosis was undetermined. Biliary atresia was the main etiology (24%). Cholestasis was completely regress in 32 infants during first year and 50 remained cholestatic in second year among them 21 lost at follow up. All 29 child were undernourished and 9 (31%) out of them had decompensated hepatic cirrhosis. Eighteen children (18%) died in the first months of life.

Conclusion : The etiologies of cholestatic jaundice remain largely undetermined in Dakar. The prognosis remains reserved both nutritionally and vitally because of the diagnostic delay and the limited technical plateau.

Keywords: jaundice, cholestasis, biliary atresia

Université Cheikh Anta Diop

Auteur correspondant:

Abou BA

Adresse postale : 5593 Dakar-Fann

Email : abou797@yahoo.fr

Tel : 00 221 77 572 21 12

ISSN 2424-7243

INTRODUCTION

La cholestase est définie par une diminution, une absence de sécrétion ou d'excrétion biliaire résultant d'une accumulation à l'intérieur du foie, dans le sang et les tissus extrahépatiques des substances biliaires (bilirubine, acides biliaires, cholestérol) normalement destiné à l'élimination dans la lumière intestinale. Les ictères cholestatiques sont rares, liés à une grande diversité de causes dont certaines sont des maladies hépatiques graves, malformatives ou non d'origine biliaire (obstructive, grosses voies biliaires extra hépatiques ou petits canaux biliaires intra hépatiques) ou hépatocellulaire (infectieuse, métabolique, toxique, génétique ou idiopathique) [1].

Les étiologies sont dominées par l'atrésie des voies biliaires (AVB) qui est une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être, à priori, suspect devant toute cholestase franche du nouveau-né.

Elle représente 50% des indications de transplantation hépatique chez l'enfant [1, 2].

Un diagnostic précoce est essentiel pour une prise en charge optimale notamment des causes infectieuses, métaboliques et chirurgicales nécessaires pour améliorer le pronostic [2]. Par ailleurs, les nourrissons présentant une cholestase chronique ont besoin d'une nutrition optimale et d'un traitement médical adapté des complications jusqu'à la transplantation hépatique [3]. Dans notre contexte, le diagnostic est souvent tardif en raison d'une méconnaissance ou d'une mauvaise interprétation des signes de la maladie ou d'une banalisation de l'ictère chez un nourrisson, mais aussi de l'absence de protocoles standardisés et l'inaccessibilité des examens paracliniques de confirmation. A ce jour, il n'existe aucune étude sur la cholestase néonatale au Sénégal. L'objectif de notre étude était d'évaluer les données épidémiologiques, cliniques et évolutives des cholestases chez les nouveau-nés et nourrissons suivis au Centre Hospitalier National d'enfants Albert Royer (CHNEAR) de Dakar.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une revue retrospective des dossiers cliniques d'hospitalisation de tous les nouveau-nés et nourrissons âgés de 0 à 30 mois, hospitalisés pour un ictère cholestatique dans la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2016 (10 ans) au CHNEAR. Les enfants dont les dossiers médicaux étaient inexploitable ou perdus non pas été inclus. Le CHNEAR est un hôpital de référence de niveau III qui dispose d'un service de pédiatrie et d'une clinique de chirurgie pédiatrique. Il reçoit des enfants malades des structures périphériques de la capitale sénégalaise mais aussi des autres structures secondaires de l'intérieur du pays.

Les données socio-démographiques (âge, sexe, antécédents périnataux, antécédents familiaux, niveau socio-économique et zone de résidence de la famille), cliniques (motif de consultation, âge à l'admission, signes cliniques), biologiques (bilirubinémie totale et conjuguée, gamma-glutamyl transférase, transaminases, taux de prothrombine, hémogramme, C Reactiv Protein), bactériologiques (hémoculture, étude cytotobactériologique des urines), sérologie (hépatite B, cytomégalo virus), échographiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives (à court terme par la résolution de l'ictère et la normalisation du bilan hépatique, et à moyen-long terme par la survenue de complications telle que la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire, la dénutrition avec un recul de 2ans) ont été collectées. Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016 et analysées avec le logiciel SPSS version 21.0. Le $p < 0,05$ était considéré comme

statistiquement significatif.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 100 nouveau-nés et nourrissons étaient hospitalisés pour un ictère cholestatique, soit une prévalence hospitalière de 1,15 % et une moyenne de 10 cas/année. L'âge moyen des enfants à l'admission était de 68,62 jours avec des extrêmes de 1 jour à 24 mois. Les caractéristiques socio-démographiques sont décrites dans le tableau 1. Les signes cliniques à l'admission sont représentés dans la figure 1.

Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques des nouveau-nés et nourrissons hospitalisés pour une cholestase au CHNEAR du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017.

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe		
Masculin	39	39
Féminin	61	61
Groupes d'âge		
1-28 jours	56	56
1-4 mois	31	31
5-11 mois	10	10
12 -30 mois	3	3
Zone de résidence		
Urbaine de Dakar	31	31
Péri-urbaine de Dakar	56	56
Hors de Dakar	13	13
Niveau socio-économique		
Bas	49	49
Moyen	36	36
Bon	15	15
Antécédents familiaux		
Consanguinité	27	27
Cas similaire dans la fratrie	2	2
Antécédents personnels		
Naissance à terme	95	95
Prématurité	4	4
Post maturité	1	1
Eutrophie	74	74
Hypotrophie	21	21
Macrosomie	5	5
Bonne adaptation à la naissance		
Asphyxie périnatale	12	12

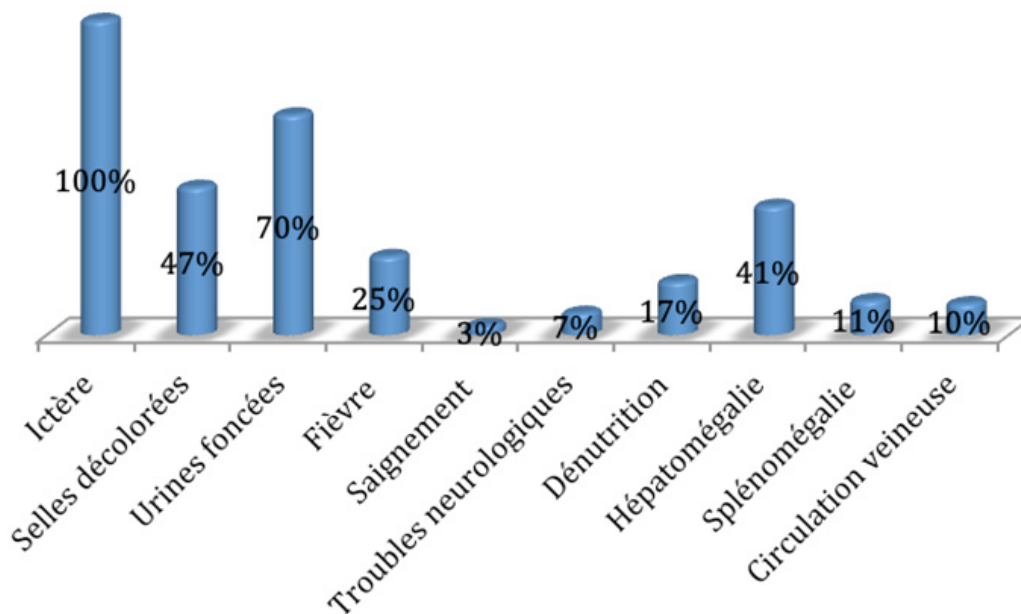


Figure 1: Répartition des signes cliniques à l'admission des nouveau-nés et nourrissons hospitalisés pour une cholestase au CHNEAR du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017.

Sur le plan biologique, le bilan hépatique était perturbé chez tous les patients montrant une cholestase biologique avec une hyperbilirubinémie conjuguée moyenne de 81,7 mg/L avec des extrêmes de (8-584) et une GGT moyenne de 962,5UI/L (32,65-3830). Une cytololyse avec des ALT moyennes de 125 UI (50-435) chez 65/75 patients (86,7%) et une insuffisance hépatique avec un taux de prothrombine abaissé inférieur à 50% chez 28/48 patients (58,3%), un INR augmenté supérieur à 1,5 chez 11/48 enfants (30%). Une hypoalbuminémie chez 11/17 patients (64,5%) était présente. L'hémogramme avait objectivé une hyperleucocytose chez 63 enfants (63 %) et une thrombopénie chez 10 enfants (10%). L'examen cyto bactériologique des urines réalisé chez 13 patients (13%) avait isolé *Escherichia coli* chez 2 patients. Une électrophorèse des protéines réalisée chez 6 enfants (6%) n'avait pas montré de déficit en alpha 1 antitrypsine. L'échographie abdominale avait été réalisée chez 48 patients. Les anomalies biliaires sont représentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Répartition des anomalies échographiques des nouveau-nés et nourrissons hospitalisés pour une cholestases au CHNEAR du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017 (n=28)

Anomalies échographiques	Nombre	Pourcentage (%)
Absence ou vésicule biliaire atrophique	12	42,9
Kyste du cholédoque	5	17,9
Dilatation des voies biliaires	10	35,7
Calcul biliaire	1	3,5

L'examen histologique d'une biopsie hépatique chirurgicale retrouvait une cirrhose chez 7/8 enfants (58,3%) et une maladie de Byler chez 2/8 patients (25%). Au terme des investigations biologiques, échographiques et histologiques, les étiologies retenues sont représentées dans la figure 2.

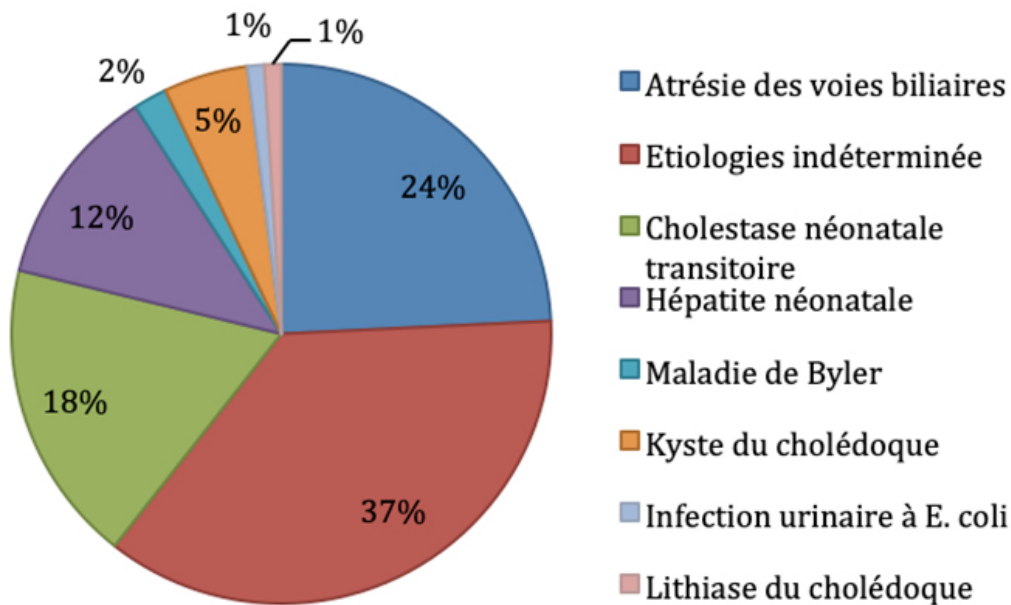


Figure 2: Répartition des principales étiologies retenues chez les nouveau-nés et nourrissons hospitalisés pour une cholestase au CHNEAR du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2017

Les cholestases néonatales transitoires apparaissaient le plus tôt dans la vie ($p=0,000$), avec une bilirubinémie conjuguée modérée ($p=0,023$). Sur le plan thérapeutique, tous les enfants avaient reçu de la vitamine K1 injectable pendant au moins 3 jours au cours de l'hospitalisation et prolongée chez certains enfants après la sortie. Vingt sept enfants avaient été transfusés avec du culot globulaire et/ou du plasma frais congelé. Les vitamines liposolubles avaient été administrées par voie orale de façon inconstante et à de faibles doses. Aucun patient n'avait bénéficié de prise en charge nutritionnelle encore moins d'une alimentation avec des triglycérides à chaînes moyenne. Une antibiothérapie par voie intraveineuse avait été prescrite chez les enfants qui avaient une suspicion d'infection néonatale. L'intervention de Kasai avait été réalisée chez 7 patients qui avaient subi une laparotomie exploratrice. L'évolution était favorable avec une régression clinique et biologique complète de la cholestase chez 32 enfants (32%) dans la première année de vie. Dans la deuxième année de vie, 21 nourrissons étaient perdus de vue et 29 nourrissons continuaient leur suivi. Tous ces 29 enfants étaient dénutris et 9 (31%) parmi eux avaient une cirrhose hépatique décompensée. La létalité était de 18% (18 enfants) en rapport avec des complications post-opératoires (7 enfants), une insuffisance hépatocellulaire (5 enfants), et d'autres complications médicales (6 enfants).

DISCUSSION

La cholestase doit être suspectée devant tout ictère persistant au delà de 2 semaines et surtout lorsqu'elle est associée à une décoloration partielle ou complète des selles et des urines foncées colorant les couches [4]. Sa confirmation repose sur l'augmentation de la bilirubine avec une prédominance de la bilirubine conjuguée $> 1,0$ mg/dl ($17 \mu\text{mol/L}$) si la bilirubine totale < 5 mg/dl ($85,5 \mu\text{mol/L}$) ou > 20 % de la bilirubine totale si la bilirubine totale < 5 mg/dl [11, 2]. Son incidence est de 1/2500 naissances vivantes par année et elle constitue la principale cause d'hospitalisation dans les services d'hépatologie pédiatrique [3,5]. Dans notre étude, la prévalence hospitalière était de 1,15%. En Afrique, il n'existe pas de données sur la prévalence de la cholestase dans la population

générale. Les études hospitalières rapportaient des prévalences plus faibles de 0,72% en Tunisie [6] et de 1% au Maroc [7]. La prédominance féminine avait été retrouvée par Nguetack au Cameroun [8]. Cependant, d'autres études ont rapporté une prédominance masculine [7]. Dans notre série, l'âge moyen à l'admission était de 68,62 jours. Ce délai prolongé avait aussi été rapporté en Tunisie par Maaloul [9] avec un âge moyen à la consultation de 62 jours, mais supérieure à ceux rapportaient en Inde [10]. Ce retard à la consultation s'explique selon plusieurs auteurs par [8,11] d'une part la méconnaissance de la gravité de l'ictère par les parents et le personnel soignant d'autant plus que la plupart des bébés avec cholestase néonatale paraissent en bonne santé en dehors de l'ictère et d'autre part l'absence de protocoles standardisés de prise en charge surtout dans les structures sanitaires périphériques. Près de la moitié de nos patients (48,5 %) avaient un niveau socio-économique bas. Cette situation de manque de ressources financières limitait la qualité de suivi des grossesses, et la recherche étiologique de l'ictère. Des taux de consanguinité parentale beaucoup plus élevés (38,3%) avaient été rapporté par Bouyahia en Tunisie [6]. Cette consanguinité constitue un facteur de risque pour les maladies génétiques et métaboliques dont le diagnostic est peu fait dans nos pays en raison du plateau technique et des moyens financiers limités. Les signes cliniques notés chez nos patients ont été rapportés dans la littérature [3,12,13]. Les troubles de la conscience étaient liées à une hémorragie intracrânienne. Ces hémorragies sont dues à une coagulopathie secondaire à un déficit en vitamine K1 ou à une insuffisance hépato-cellulaire [4]. Elles doivent être prévenues par l'administration systématique par voie intraveineuse ou intramusculaire d'une dose de 2 à 10 mg de vitamine K1 dès le diagnostic de la cholestase [5]. La grande fréquence de la dénutrition dans notre cohorte est légèrement inférieure à celle rapportée par da Silva et al. au Brésil avec 33% [15]. Elle s'explique par l'absence de prise en charge nutritionnelle des nourrissons. Cette dénutrition est due à la malabsorption des graisses secondaire à la baisse des acides biliaires, à une carence en vitamines liposolubles et une anorexie [5,14]. Dans notre série, une insuffisance hépatocellulaire était retrouvée chez 28 patients (58,3%). Elle était beaucoup moins fréquente dans le travail de El Fakiri K et al. [7]. Dans notre pratique, dans la majorité des cas (36%) l'étiologie de la cholestase était indéterminée. Les énormes progrès réalisés dans le diagnostic métabolique et génétique ont permis de réduire la proportion d'hépatite néonatale idiopathique dans les pays développés [3].

Parmi les enfants ayant eu un diagnostic, l'atrésie des voies biliaires était plus fréquente et concernait 24% de nos enfants ce qui est très proche de ce qui a été rapportée dans la littérature variant entre 25-50% [2,4]. Ce faible taux peut être due au plateau technique limité notamment l'absence de ponction biopsie hépatique et de cholangiographie peropératoire qui permettent de poser le diagnostic surtout lorsque l'échographie abdominale revient normale [3]. La cholestase néonatale transitoire constituait la deuxième cause (18%) de notre série. Elle est le plus souvent retrouvée chez les enfants ayant eu une asphyxie périnatale, les prématurés, les retards de croissance intra-utérines, la multiparité des mères, et les nouveau-nés sous nutrition parentérale exclusive prolongée [5]. Les hépatites néonatales représentaient 12% des cas et étaient associées à un syndrome infectieux et un syndrome inflammatoire biologique évoquant un tableau de sepsis néonatal même si aucun germe n'avait été identifié aux prélèvements bactériologiques et à la recherche virale. D'autres auteurs ont rapporté des taux plus élevés [18]. Dans notre série, 7 enfants avaient bénéficié de l'intervention de Kasaï lors d'une laparotomie exploratrice autour du 3ème mois de vie. Cette intervention est recommandée dans les 45 à 60 premiers jours

avec d'excellents résultats notamment la disparition de l'ictère dans 75 à 90% des cas [4] et permettant de conserver le foie natif jusqu'à 10 ans (32,4%) et 15 ans (28,5%) sans besoin de recourir à la transplantation hépatique. Au delà des 90 jours de vie, le succès est faible inférieur à 25% [2]. Les complications post-chirurgicales associées à la lourde mortalité avait été retrouvées au Maroc par El Fakiri [7]. La létalité état de 18% dans notre cohorte. Des taux de mortalité plus élevés avaient été rapportés par Maaloul en Tunisie (24,7%) [9].

CONCLUSION

Les cholestases néonatales posent un problème de diagnostic et prise en charge dans nos pays. Les étiologies demeurent encore indéterminées dans une large proportion malgré les importantes avancées notées ces dernières années dans le diagnostic métabolique et génétique. Le pronostic reste encore réservé au Sénégal tant sur le plan nutritionnel que vital en raison du retard diagnostique à l'origine des complications et du plateau technique limité.

RÉFÉRENCES

1. Lane E, Murray KF. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am.*2017; 64(3): 621-639
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infant: 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.*2017 ; 64(1) :154-168
3. Feldman A, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 2013 ;14(2).
4. Andrianov MG, Azzam RK. Cholestasis in infancy. *Pediatr Ann.*2016 ;45(12) :e414-e419.
5. Lacaille F. Cholestase néonatale. *Arch Pediatr.* 2016 ; 23 (3) :309-16
6. Bouyahia O, Khelifi I, Mazigh SM et coll. Les cholestase du nouveau-né et du nourrisson: expérience de l'hôpital d'enfants de Tunis. *Tunis Med.*2008 ; 86(2) :128-35
7. El Fakiri K, Bourouhouat A, Ait Sab I, et coll. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : experience du CHU de Marrakech. *J Pediatr Puericult.*2016 ; 29(3) :139-143
8. Nguefack F, Mbassi Awa D, Dongmo R, et coll. Prise en charge de la cholestase à début néonatal : comment pouvons-nous faire mieux *J Pediatr Puericult.*2015 ;28(4) :166-172
9. Maaloul I, Aloulou H, Ben Dhaou M, et coll. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : étude de 101 observations. *Arch Pediatr.*2015 ; 22(5) :333-334
- 10 Mathiyazhagan G, Jagadisan. Referral patterns and factors influencing age at admission of infant with cholestasis in Indian. *Indian J Pediatr.* 2017 ; 84(8) : 591-596
11. Lee WS. Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *J Paediatr Child Health.*2008 ; 44(1-2):57-61
12. Fischler B, Papadogiannakis, Nemeth A. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral center. *Acta Paediatr.*2001; 90(2): 171-8
13. Jain M, Adkar S, Waghmare C, et coll. Neonatal Cholestasis-Single experience in central India. *Indian J Community Med.*2016; 41(4): 299-301
14. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43(1)
15. da Silva FV, Ferri PM, Nascentes Queiroz TC, et coll. Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J).*2016 ; 92(2) :197-205
16. Khalil S, Shah D, Faridi MM, et coll. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2012 ; 54(2) :218-22