

Les cholestases

Objectifs pédagogiques

- Connaître les cholestases chez l'enfant et l'adolescent
- Connaître les manifestations et les complications survenant à l'âge adulte
- Savoir quelles informations transmettre à l'hépatogastroentérologue adulte et comment

Introduction

Les cholestases de l'enfant sont caractérisées par leur présentation souvent néonatale, leur origine volontiers génétique, leur gravité puisqu'elles représentent 80 % des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant, et par conséquent, souvent par leur méconnaissance des hépatologues d'adultes. Du fait des progrès de la prise en charge des enfants atteints de cholestase chronique, un nombre croissant d'enfants atteint l'âge adulte sans transplantation hépatique.

Objectifs pédagogiques

À propos de 4 types de cholestases de l'enfant, faire connaître les particularités de ces maladies et transmettre des informations spécifiques et des conseils généraux à l'hépatologue d'adultes. Les maladies présentées sont : l'atrésie des voies biliaires, le syndrome d'Alagille, les cholestases intrahépatiques familiales progressives, et les déficits de synthèse des acides biliaires primaires.

1. L'atrésie des voies biliaires [1-5]

C'est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale (50 % des causes ; 1 cas sur 15 000 à 20 000 naissances). Elle est la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant. Elle est le résultat d'une oblitération acquise, de cause inconnue, *ante* ou immédiatement *post*-natale, des voies biliaires qui touche l'ensemble des voies biliaires dans la majorité des cas. Des mécanismes immuno-inflammatoires dirigés contre les voies biliaires sont probablement impliqués. Une origine génétique complexe peut être évoquée. Un cas de « transmission » de la mère à son enfant a été rapporté. Dans environ 10-15 % des cas, il existe un syndrome malformatif associé rentrant dans le cadre d'un syndrome de polysplénie. Une intervention correctrice (intervention de Kasai) anastomosant une anse intestinale (hépatoportocystostomie) ou la vésicule biliaire (hépatoportocholécystostomie) au hile du foie peut permettre un rétablissement du flux biliaire. Si cette intervention chirurgicale est faite avant l'âge de 30 jours, on peut espérer un allongement de la survie avec le foie natif. Mais le plus souvent une transplantation hépatique est nécessaire dans l'enfance. Environ 20 % des enfants ayant bénéficié de l'intervention de Kasai sont en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans et seulement moins de 10 % ont une

Emmanuel Jacquemin

bilirubinémie normale. Même en cas de rétablissement du flux biliaire, une cirrhose existe dans presque tous les cas en raison de l'atteinte associée des voies biliaires intrahépatiques. Ces jeunes adultes sont exposés aux complications générales des cirrhoses, à la réapparition secondaire d'un ictère, à des cholangites bactériennes qu'il faut savoir reconnaître et traiter sans retard par une antibiothérapie visant les germes digestifs (translocation bactérienne intestinale), à une éventuelle nécrose aiguë ischémique du foie qui peut être favorisée par une ponction d'ascite à visée évacuatrice, qu'il faut éviter. Une transplantation hépatique est souvent nécessaire à l'âge adulte. Chez les patients avec un syndrome de polysplénie :

- 1) le dépistage d'un shunt intrapulmonaire et d'une hypertension artérielle pulmonaire doit être particulièrement régulier, ces complications pouvant être favorisées par des dérivations portosystémiques malformatives ;
- 2) Il peut exister une asplénie fonctionnelle justifiant une antibiothérapie par oracilline au long cours.

2. Le syndrome d'Alagille [6-10]

Ce syndrome représente 10 à 15 % des causes de cholestase néonatale (1 cas sur 100 000 naissances). Il est caractérisé par l'association de cinq critères majeurs: un faciès particulier (front

■ E. Jacquemin (✉) Service d'hépatologie et de transplantation hépatique pédiatriques, Centre de référence de maladies rares du foie de l'enfant, CHU Bicêtre, AP-HP, Faculté de médecine Paris Sud 11, Le Kremlin Bicêtre. Tél : 01 45 21 37 86 (secrétariat) ; et INSERM UMR S-757, Université Paris Sud 11, Orsay, France.

E-mail : emmanuel.jacquemin@bct.aphp.fr

bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), un embryotoxon postérieur, des anomalies vertébrales à type de vertèbre en aile de papillon, une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire et une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires interlobulaires. Le diagnostic est posé sur l'association d'au moins trois des cinq critères. D'autres signes dits « mineurs » sont rapportés au cours du syndrome d'Alagille. Le plus fréquent est l'atteinte rénale (tubulopathie, mésangiolipidose). L'évolution vers la cirrhose n'est pas constante et peut apparaître à partir de l'adolescence. Une transplantation hépatique plus précoce peut aussi être indiquée, le plus souvent en cas d'ictère persistant depuis la naissance associé à des xanthomes, un prurit sévère, des fractures osseuses, un retard de croissance staturale et/ou une qualité de vie très médiocre. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant et l'expression phénotypique est variable. Des mutations des gènes *JAG1* ou *NOTCH2* ont été identifiées chez plus de 90 % des patients. Dans 2/3 des cas les mutations sont sporadiques. Ces gènes sont impliqués dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement. Un diagnostic antenatal moléculaire est maintenant disponible. Il est important de proposer un conseil génétique aux jeunes adultes porteurs d'une mutation afin de les informer des risques de transmission à leur future descendance. Il est important de dépister/surveiller une atteinte rénale et la survenue d'une hypertension artérielle systémique. Les patients atteints de syndrome d'Alagille ont une propension hémorragique qui est peut-être en lien avec une thrombopathie secondaire à l'hypercholestérolémie présente dans ce syndrome ou avec l'anomalie génétique, et qui peut compliquer des gestes invasifs ou des traumatismes mineurs. Une propension aux fractures osseuses complique volontiers l'évolution de la maladie dès l'enfance.

3. Les cholestases intrahépatiques familiales progressives de types 1, 2 et 3 [10-17]

Les maladies du foie regroupées sous cette appellation correspondent à un groupe hétérogène d'entités, initialement reportées sous le nom de Maladie de Byler, qui représentent 10 % à 15 % des causes de cholestase néonatale (1 cas sur 100 000 naissances) et qui ont été récemment démembrées. Il s'agit d'une cholestase de transmission autosomique récessive, d'origine hépatocellulaire et évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire souvent avant l'adolescence. Dans les 2 premiers types (PFIC1, PFIC2), la cholestase est caractérisée par un début souvent néonatal, un prurit féroce, et une activité sérique toujours normale de la gamma-glutamyl transférase (GGT). La PFIC1 s'accompagne d'un cortège de signes extra-hépatiques (petite taille, surdité, diarrhée chronique, atteinte pancréatique externe) qui apparaissent avec le temps et/ou s'aggravent après transplantation hépatique. La PFIC1 est due à une mutation du gène *ATP8B1* codant la protéine FIC1, qui est une flippase canaliculaire des aminophospholipides. La PFIC2 est due à une mutation du gène *ABCB11* qui code le transporteur canaliculaire BSEP impliqué dans la sécrétion biliaire des acides biliaires. Par opposition aux 2 premières, la PFIC3 débute souvent plus tard, dans les premières années de vie, et est souvent compliquée par l'apparition d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire plus tardive. Elle est caractérisée par un prurit inconstant et modéré, une activité sérique élevée de la GGT et une prolifération ductulaire. La PFIC3 est due à une anomalie du gène *ABCB4* qui code une floppase canaliculaire responsable de la sécrétion biliaire de la phosphatidylcholine. Un diagnostic moléculaire antenatal des PFIC est possible. Le traitement de référence reste la transplantation hépatique mais certains enfants atteints de PFIC peuvent bénéficier d'un traitement

par l'acide ursodésoxycholique ou d'une dérivation biliaire externe. Dans l'avenir, des thérapies innovantes comme la pharmacothérapie ciblée, la thérapie cellulaire ou génique permettront peut-être de surseoir à la transplantation hépatique. Les quelques enfants qui ont atteint l'âge adulte sans avoir été transplantés pourront peut-être en bénéficier. Après transplantation hépatique pour une PFIC1, une stéatose massive peut apparaître et représenter une indication à une retransplantation à l'âge adulte, mais la petite taille persiste et la stéato-hépatite peut récidiver sur le nouveau greffon. Après transplantation pour une PFIC2, il peut apparaître une cholestase ressemblant à la maladie initiale. Cela est dû à une allo-immunisation du receveur contre la protéine BSEP du donneur. Cette complication grave doit aussi être dépistée à l'âge adulte et doit faire partie de la surveillance post-transplantation des patients transplantés pour une PFIC2. Chez les patients PFIC1-3 atteignant l'âge adulte sans avoir été transplantés il est très important de faire un dépistage (alphafoetoprotéine, échographie hépatique) bi-annuel de tumeurs du foie (hépatocarcinome, cholangiocarcinome). La cholestase récurrente bénigne, de type 1, 2, ou 3, est due à des mutations bialléliques beaucoup moins sévères, des gènes des PFIC. Au plan génétique, un diagnostic moléculaire antenatal est disponible et un conseil génétique doit être proposé. Un statut de mutation hétérozygote pour un des gènes des PFIC représente une prédisposition à développer une cholestase gravidique, une cholestase médicamenteuse, une lithiase biliaire ou une cholestase néonatale transitoire, voire une cirrhose idiopathique, ou voire une tumeur hépatique selon les âges de la vie.

4. Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires [18-20]

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies

de transmission autosomique récessive qui étaient confondues avec les PFIC et représentent maintenant des entités bien caractérisées sur le plan clinique et moléculaire. Deux déficits enzymatiques principaux de la voie de synthèse des acides biliaires primaires à partir du cholestérol (déficits en 3β -hydroxy- C_{27} -stéroïde déshydrogénase/isomérase et $\Delta 4$ -3-oxo- 5β réductase), transmis sur un mode autosomique récessif et responsables de cholestase chronique, ont été décrits de la période néonatale à l'âge adulte. Le plus fréquent est le déficit en 3β -hydroxy- C_{27} -stéroïde déshydrogénase/isomérase. Ces cholestases sont caractérisées par l'absence de prurit, une activité sérique normale de la gamma-glutamyl transférase, et un taux sérique effondré d'acides biliaires primaires. Le diagnostic est fait par l'analyse urinaire, en spectrométrie de masse, des métabolites anormaux des acides biliaires qui s'accumulent en amont du déficit enzymatique de la voie de synthèse des acides biliaires. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. La cholestase et l'atteinte hépatique sont secondaires à la fois à l'absence d'acides biliaires primaires indispensables à la formation et à la sécrétion de la bile, et à l'accumulation des acides biliaires atypiques en amont du déficit enzymatique. Ces maladies relèvent d'un traitement par l'acide cholique qui permet d'atteindre l'âge adulte sans transplantation hépatique et de faire régresser la cirrhose. L'acide cholique est donné à dose physiologique. L'adaptation du traitement doit se faire en tenant compte des résultats de l'analyse des acides biliaires en spectrométrie de masse. Au cours de la grossesse, le traitement ne doit pas être interrompu puisqu'il est donné à dose physiologique. Un conseil génétique est utile.

Conseils généraux

Il est important de rappeler que la compliance thérapeutique est primordiale, qu'une surveillance régulière est

nécessaire, et que la consommation d'alcool est interdite ainsi que la prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est aussi utile de vérifier le taux d'anticorps protecteurs contre les virus des hépatites A et B, de discuter du type hormonal de contraception orale si elle est demandée, et de prévenir du risque potentiel d'accentuer la cholestase sous pilule contraceptive, particulièrement au cours des PFIC, et d'en détailler les signes annonciateurs (prurit, ictère) [21, 22]. Il faut aussi rappeler qu'une grossesse est en théorie possible. Si elle est débutée chez une jeune femme prenant de l'acide ursodésoxycholique au long cours, le traitement doit être *a priori* poursuivi et en aucun cas il ne doit être arrêté sans prendre l'avis de l'hépatologue référent. Il faut organiser un conseil génétique pour expliquer les risques de transmission et la possibilité de diagnostic antenatal en cas de maladie génétique. Tout cela doit se faire au sein d'une filière de soins organisée par des équipes d'hépatologie pédiatrique et adulte. Le changement d'équipe doit être annoncé par le pédiatre trois ans à l'avance. Il est important de pouvoir recenser le devenir à l'âge adulte des enfants atteints de maladies du foie.

Références

1. Chardot C, Darwish AA, Jacquemin E. Atrésie des voies biliaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-070-A-10, 2009.
2. Spencer LT, Langham MR, Hoyer MH, Jones DA, Caridi JG, Chesrown SE. Resolution of hypoxemia in a liver transplant recipient after ligation of a portosystemic shunt. *J Pediatr* 2000;137:575-7.
3. Girard M, Jannot AS, Besnard M, Jacquemin E, Henrion Caude A. Biliary atresia: Does ethnicity matter? *J Hepatol* 2012;57:700-1.
4. Kobayashi K, Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Watanabe M, Sato K. Mother-to-daughter occurrence of

biliary atresia: a case report. *J Pediatr Surg* 2008;43:1566-8.

5. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009;123:1280-6.
6. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431-5.
7. Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics* 2003;111:167-70.
8. Salem JE, Bruguier E, Iserin L, Guiochon-Mantel A, Plouin PF. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens* 2012;30:1300-6.
9. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchison A, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet* 2012;49:138-44.
10. Jung C, Driancourt C, Baussan C, Zater M, Hadchouel M, Meunier-Rotival M, et al. Prenatal molecular diagnosis of inherited cholestatic diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:453-8.
11. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (Suppl 1): S26-35.
12. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
13. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liv Dis* 2010;30:134-46.
14. Gonzales E, Grosse B, Cassio D, et al. Successful mutation-specific chaperone therapy with 4-phenylbutyrate in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol* 2012;57:695-8.

15. Maggiore G, Gonzales E, Sciveres M, Redon MJ, Grosse B, Stieger B, et al. Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol* 2010;53:981-6.
16. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008;134:1203-14.
17. Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, Beauchant M. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2012;57:467-8.
18. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-20.
19. Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjövall J, et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262:254-62.
20. Molho-Pessach V, Rios JJ, Xing C, Setchell KD, Cohen JC, Hobbs HH. Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology* 2012;55:1139-45.
21. Ganne-Carrié N, Baussan C, Grando V, Gaudelus J, Cresteil D, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 revealed by oral contraceptive pills. *J Hepatol* 2003;38: 693-4.
22. Lemoine M, Revaux A, Francoz C, Ducarme G, Brechignac S, Jacquemin E, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6572-4.

Les 5 points forts

- ❶ L'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente de cholestase chronique chez l'enfant.
- ❷ Les cholestases chroniques représentent 80 % des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant.
- ❸ Les conseils généraux doivent être rappelés lors du passage à l'âge adulte : consommation d'alcool et d'AINS interdite, vaccination contre les virus A et B.
- ❹ La jeune femme doit être informée qu'en cas de grossesse, le traitement par acide ursodésoxycholique ne doit pas être interrompu sans l'avis de l'hépatologue référent.
- ❺ Il faut organiser un conseil génétique pour expliquer les risques de transmission et la possibilité de diagnostic anténatal en cas de maladie génétique.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les cholestases de l'enfant, la plus fréquente est (*une seule réponse exacte*) :

- A. Le syndrome d'Alagille
- B. L'atrésie des voies biliaires
- C. Le groupe des cholestases intrahépatiques familiales progressives
- D. Le groupe des déficits de synthèse des acides biliaires

Question 2

Les cholestases de l'enfant sont caractérisées par (*une seule réponse exacte*) :

- A. Leur présentation tardive dans l'enfance
- B. L'absence d'origine génétique pour la plupart d'entre elles
- C. La bénignité de la plupart d'entre elles
- D. Leur gravité relevant fréquemment d'une indication de transplantation hépatique

Question 3

Parmi les assertions suivantes, lesquelles sont vraies ?

Au moment de la transition hépatologie pédiatrique/adulte, il est important de :

- A. Rappeler que la prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est contre-indiquée
- B. D'informer que la contraception orale aggrave systématiquement la cholestase
- C. De rappeler que le traitement par acide ursodésoxycholique doit toujours être arrêté au cours de la grossesse
- D. Qu'un conseil génétique est utile en cas de maladie génétique