



République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université SALAH BOUBNIDER-Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse présentée pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences
Médicales

**PRONOSTIC ET PROFIL EVOLUTIF A COURT TERME DES
NOURRISONS ATTEINTS D'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES
SUIVIS A L'EHS SIDI MABROUK DE CONSTANTINE**

Par
Dr. BENCHARIF MADANI Tahar
Maître assistant en Pédiatrie

Devant le Jury Composé de :

BENBOUABDELLAH Malika	Présidente	Professeur	Université Oran 1
BOUMARAF Habiba	Directrice	Professeur	Université Constantine 3
OUSLIM Rachid	Examineur	Professeur	Université Oran 1
LAKEHAL Abdelhak	Examineur	MCA	Université Constantine 3
HADEF Djohra	Examinatrice	MCA	Université Batna 2

Année universitaire
2022-2023

Remerciements et Dédicaces

" قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: من لا يشكر الناس لا يشكر الله "

« Celui qui ne remercie pas les gens n'a pas remercié Allah »

Je tiens à remercier en premier lieu le **professeur BOUMARAF Habiba** d'avoir accepté sans la moindre hésitation ma demande d'encadrement. Je la remercie pour son aide précieuse dès le début de mon travail en validant mon choix du thème, en facilitant le recrutement des enfants malades atteints d'atrésie des voies biliaires et en m'offrant ses précieux conseils et ses encouragements tout au long du travail. Je la remercie énormément pour ses précieuses suggestions en terme de rédaction de la thèse et de choix du Jury.

Je remercie le **Pr. BENBOUABDELLAH Malika** médecin chef du service de néonatalogie « clinique Nouar Fadela » d'Oran et présidente actuelle du comité pédagogique national de Pédiatrie d'avoir accepté d'être la présidente du jury d'évaluation de ma thèse. Je la remercie vivement d'avoir consacré de son précieux temps pour évaluer mon travail malgré ses occupations. J'espère que j'étais à la hauteur de ses attentes.

Je remercie le **Pr. OUSLIM Rachid** médecin chef du centre de chirurgie infantile d'Oran d'avoir accepté d'être dans le jury d'évaluation de ma thèse. Je le remercie vivement d'avoir consacré de son précieux temps à l'évaluation de mon travail malgré ses occupations. J'espère que j'étais à la hauteur de ses attentes. J'espère également que ce travail était un moyen de partage d'expérience entre les deux équipes de chirurgie pédiatrique de l'Est et de l'Ouest algérien.

Je remercie le **Pr. LAKEHAL Abdelhak** maître de conférence A au service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU de Constantine d'avoir accepté d'être collaborateur dans ce travail et d'être dans le jury d'évaluation de ma thèse. Je ne saurais jamais le remercier convenablement pour son aide précieuse apportée tout au long du travail et en particulier dans l'étude statistique. Ses précieux conseils et suggestions étaient considérés pour moi comme un enseignement pratique et une bonne initiation à l'utilisation des outils statistiques.

Je ne peux finir qu'en remerciant vivement le **Pr. HADEF Djohra** médecin chef du service de Pédiatrie du CHU Batna d'avoir accepté d'être dans le Jury d'évaluation de ma thèse. Je n'oublierais jamais son accueil chaleureux et sa gentillesse à mon égard. J'espère de tout mon cœur que j'étais à la hauteur de ses attentes.

Je remercie particulièrement et en premier lieu ma Femme le Dr. AIT YUCEF Fahima de m'avoir encouragé, soutenu et d'être à mes côtés tout au long de ce travail malgré ses occupations professionnelles et familiales. Je la remercie également pour tous les moments de partage d'expérience entre l'hépatologie adulte et celle de l'enfant qu'on a eu ensemble.

Je remercie certainement le Dr. BENFETIMA Sihem de m'avoir soutenu et encouragé tout au long du travail. Je ne saurais jamais la remercier assez pour tout ce qu'elle a fait et continu à faire pour l'ensemble des médecins et des enfants malades du Mansourah.

Je remercie bien évidemment l'ensemble de l'équipe de chirurgie pédiatrique du Mansourah sans eux ce travail n'a pu être réalisé. Je remercie particulièrement le Pr. ATRIH Zoubir médecin chef du centre de chirurgie pédiatrique pour son étroite collaboration. Je remercie vivement les deux principaux chirurgiens opérateurs d'atrésie des voies biliaires : Dr. KHADRI Abdelhafid et Dr. BOUBERTAKH Anis Wail d'avoir collaborer à ce travail en leur souhaitant plus de réussite.

Je remercie l'ensemble des médecins du service de pédiatrie du Mansourah, nos diététiciennes Nadjat et Rayene, notre assistante sociale Amina et nos psychologues. Je remercie enfin tous le cadre paramédical et l'ensemble des travailleurs du service de pédiatrie du Mansourah.

Je remercie également toute l'équipe de réanimation pédiatrique en citant particulièrement le Dr. BOUGUEBS Amina, le Dr. KHELLAF Mouna, le Dr. OUARI Amina et le Pr. KERMICHE Ouarda pour leur grande sensibilité et leur entière disponibilité pour la prise en charge des nourrissons atteints d'atrésie.

Je remercie toute l'équipe de radiologie pédiatrique à leur tête le Dr. BENSALÉM Oussama pour leur contribution incontournable dans la prise en charge des enfants atteints d'atrésie. Je remercie également l'ensemble de l'équipe du laboratoire central de biologie du Mansourah et particulièrement le Dr. AISSAOUI Karima.

Je dédie ce travail à toute ma famille, mes amis et mes très chers fils : Anes, Younes et Abderrahmane.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xiii

CHAPITRE I : INTROUDUCTION

1.1. Introduction / problématique.....	1
1.2. Objectifs.....	4

CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTERATURE

2.1. Définition	5
2.2. Epidémiologie	5
2.3. Etiopathogénie	8
2.4. Classification :	
2.4.1. Classification anatomique	12
2.4.2. Classification phénotypique	18
2.5. Diagnostic :	
2.5.1. Diagnostic prénatal	21
2.5.2. Tableau clinique post-natal	22
2.5.3. Examens complémentaires	24
2.5.4. Diagnostic positif	32
2.5.5. Diagnostic Différentiel	33
2.6. Traitement :	
2.6.1. Traitement chirurgical	35
2.6.2. Traitement médical	39
2.7. Evolution et pronostic :	
2.7.1. Clairance de l'ictère	46
2.7.2. Complications à court terme	47
2.7.3. Complications à long terme	61
2.7.4. Survie	66
2.8. Transplantation hépatique	68
2.9. Facteurs influençant le pronostic :	
2.9.1. Facteurs pré et peropératoires	75
2.9.2. Facteurs post-opératoires	84
2.10. Dépistage	86

CHAPITRE III : METHODES

3.1. Type d'étude	88
3.2. Période et lieu d'étude	88
3.3. Population étudiée	88

3.4. Données collectées	88
3.5. Etude statistique	94
3.6. Collaboration scientifique	94
3.7. Considérations éthiques	95
CHAPITRE IV : RESULTATS	
4.1. Description générale	96
4.2. Objectif principal	105
4.3. Objectifs secondaires	120
CHAPITRE V : DISCUSSION	150
CHAPITRE VI : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	180
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	183
LISTE DES ANNEXES :	
Annexe 1	197
Annexe 2	201
RESUMES	xv

LISTE DES FIGURES

Revue de la littérature

N°	Page
1. Incidence internationale de l'atrésie des voies biliaires	5
2. Facteurs incriminés dans l'étiologie et la pathogénie de l'AVB	11
3. Immunopathogénie de l'AVB	11
4. Illustration de la classification de l'atrésie des voies biliaires proposée par Kasai et col	14
5. Vue laparoscopique de la surface du reliquat biliaire sectionné au niveau de la plaque hilare	15
6. Illustration de la classification américaine (Ohi) de l'atrésie des voies Biliaires	16
7. Classification française de l'atrésie des voies biliaires en fonction du reliquat biliaire extra-hépatique	17
8. Aspect totalement décoloré des selles de nourrissons atteints d'AVB (photos personnelles)	23
9. Photo d'une selle partiellement décolorée d'un nourrisson atteint d'AVB prise au moment de la défécation	23
10. Aspects échographiques évocateurs d'atrésie des voies biliaires	26
11. Biopsie hépatique chez un nourrisson atteint d'atrésie des voies biliaires à 56 jours de vie	27
12. Biopsie hépatique chirurgicale au cours de l'intervention de Kasai	28
13. Atrésie des voies biliaires au stade de cirrhose	29
14. Aspect normal de l'arbre biliaire à la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique	30
15. Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique d'une fille de 76 jours de vie	31
16. Cholangiographie par voie laparoscopique	31
17. Photo du chirurgien Morio Kasai	35
18. Hépto-porto-entérostomie selon Kasai	37
19. Illustration de l'Hépto-porto-cholécystostomie	38
20. Illustration des techniques du Kasai communément réalisées au Japon	39
21. Aspect histologique des lésions kystiques intra-hépatiques	60
22. Aspect IRM d'un bilome solitaire	60
23. Aspect IRM de multiples dilatations kystiques des canaux biliaires intra-hépatiques	60
24. Multiples lésions kystiques intra-hépatiques avant et après kysto-jéjunostomie	60
25. Facteurs déterminant la présence d'une hypertension portale représenté par le diagramme de Venn	61
26. Mécanisme du shunt dans le syndrome hépto-pulmonaire d'après Kinane et col	62
27. Pathogénie de l'hypertension porto-pulmonaire d'après Gaine	64
28. Statut actuel selon l'année d'enregistrement dans le JBAR des cas d'atrésies des voies biliaires au Japon	67
29. Indication de la transplantation hépatique pédiatrique selon les données américaines de <i>Organ Procurement and Transplantation Network</i> (OTPN)	68

30. Denses adhérences chez un receveur opéré avec le Kasai	74
31. Influence de l'âge au Kasai sur la survie avec le foie natif à long terme selon les données du registre japonais de l'AVB	76
32. Influence de la présence d'une malformation kystique sur la survie avec le foie natif d'après Davenport	77
33. Schéma représentatif du score ducto-portal d'après Tan	79
34. Modification de la technique de reconstruction dans l'intervention du Kasai utilisée dans l'hôpital universitaire de Tohoku à Tokyo	81
35. Schéma illustratif du niveau de dissection du reliquat fibreux dans l'intervention du Kasai	82

Résultats

1. Répartition des cas selon le sexe	96
2. Répartition des cas selon la wilaya de naissance	97
3. Répartition des cas selon la réalisation du Kasai	97
4. Répartition des cas selon la méthode diagnostique	98
5. Répartition des cas selon les groupes d'âge au Kasai	98
6. Formes phénotypiques d'AVB	99
7. Type anatomique d'AVB selon la classification japonaise	100
8. Type anatomique d'AVB selon la classification française	100
9. Répartition selon le poids de naissance	101
10. Etat nutritionnel au recrutement selon la classification de Waterlow	102
11. Degré de fibrose à la biopsie hépatique per-Kasai	104
12. Répartition des cas selon la clairance de l'ictère	105
13. Incidence de la décompensations œdémato-ascitique péri-opératoire	106
14. Mortalité péri-opératoire	107
15. Degré de dénutrition à 6 mois selon la classification de Waterlow	108
16. Degré de dénutrition à 6 mois selon le rapport PB/PC	108
17. Degré de dénutrition à 9 mois selon la classification de Waterlow	109
18. Degré de dénutrition à 9 mois selon le rapport PB/PC	109
19. Degré de dénutrition à 12 mois selon la classification de Waterlow	110
20. Degré de dénutrition à 12 mois selon le rapport PB/PC	111
21. Comparaison des Z scores pour le poids au recrutement, à 6, 9 et 12 mois	111
22. Comparaison des Z scores pour la taille au recrutement, à 6, 9 et 12 mois	111
23. Incidence des hémorragies digestives	112
24. Taux de réalisation de fibroscopie digestive haute	112
25. Données de la fibroscopie digestive haute	113
26. Incidence de l'ascite	113
27. Incidence des cholangites ascendantes	114
28. Incidence prurit	114
29. Mortalité à 1 an	115
30. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie réelle	116
31. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie avec foie natif	116
32. Comparaison de la survie réelle des cas opérés et non opérés	117
33. Comparaison de la survie avec le foie natif des cas opérées et non opérées	117
34. Taux de recours à la transplantation hépatique	118
35. Récapitulatif du profil évolutif des cas d'atrésies des voies biliaires	119

36. Z score du poids en fonction de l'âge au Kasai	120
37. Z score de la taille en fonction de l'âge au Kasai	121
38. Taux de survie réelle en fonction de l'âge au Kasai	124
39. Taux de survie avec le foie natif en fonction de l'âge au Kasai	124
40. Z score du poids en fonction du degré de fibrose hépatique	125
41. Z score de la taille en fonction du degré de fibrose hépatique	125
42. Taux de survie réelle en fonction du degré de fibrose hépatique	127
43. Taux de survie avec le foie natif en fonction du degré de fibrose hépatique ...	128
44. Z score pour le poids en fonction du type d'AVB	128
45. Z score pour la taille en fonction du type d'AVB	129
46. Taux de survie réelle en fonction du type d'AVB	131
47. Taux de survie avec le foie natif en fonction du type d'AVB	131
48. Z score pour le poids en fonction de l'existence d'une malformation associée	132
49. Z score pour la taille en fonction de l'existence d'une malformation associée	132
50. Taux de survie réelle en fonction de l'existence d'une malformation associée	135
51. Taux de survie avec foie natif en fonction de l'existence d'une malformation associée	135
52. Z score du poids en fonction de la présence d'une cholangite	136
53. Z score de la taille en fonction de la présence d'une cholangite	136
54. Taux de survie réelle en fonction de la présence d'une cholangite	138
55. Taux de survie avec le foie natif en fonction de la présence d'une Cholangite	138
56. Z score du poids en fonction de la clairance de l'ictère	139
57. Z score de la taille en fonction de la clairance de l'ictère	139
58. Taux de survie réelle en fonction de la clairance de l'ictère	141
59. Taux de survie avec le foie natif en fonction de la clairance de l'ictère	142
60. PELD score / APRI / VPR à 1 an de vie en fonction de la clairance de l'ictère	142
61. Premier médecin consulté	144
62. Taux de réalisation de la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique	145
63. Diagnostics évoqués hors atrésie des voies biliaires	146
64. Premier médecin évoquant le diagnostic	147
65. Récapitulatif des différents délais entre le premier symptôme et le Kasai	148

LISTE DES TABLEAUX

N°	Page
1. Pourcentage des principaux types dans les larges séries d'AVB	13
2. Correspondance entre la classification japonaise et française de l'AVB	18
3. Paramètres anthropométriques au recrutement	101
4. Paramètres biologiques au diagnostic	102
5. Paramètres biologiques en pré-Kasaï des AVB opérés	103
6. Paramètres biologiques au diagnostic des cas non opérés	103
7. Taux de bilirubine totale à 3, 6 et 12 mois post-Kasaï	105
8. Paramètres anthropométriques à 6 mois de vie	107
9. Paramètres anthropométriques à 9 mois	109
10. Paramètres anthropométriques à 12 mois	110
11. Degré de fibrose en fonction de l'âge au Kasaï	120
12. Clairance de l'ictère en fonction de l'âge au Kasaï	121
13. Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire en fonction de l'âge au Kasaï	122
14. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction de l'âge au Kasaï	122
15. Incidence de l'ascite en fonction de l'âge au Kasaï	122
16. Incidence des cholangites ascendantes en fonction de l'âge au Kasaï	123
17. Incidence du prurit en fonction de l'âge au Kasaï	123
18. Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire en fonction du degré de fibrose hépatique	125
19. Taux de clairance de l'ictère en fonction du degré de fibrose hépatique	126
20. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction du degré de fibrose hépatique	126
21. Incidence de l'ascite en fonction du degré de fibrose hépatique	126
22. Incidence de la cholangite ascendante en fonction du degré de fibrose hépatique	127
23. Incidence du prurit en fonction du degré de fibrose hépatique	127
24. Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire en fonction du type d'AVB	129
25. Taux de clairance de l'ictère en fonction du type d'AVB	129
26. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction du type d'AVB	130
27. Incidence de l'ascite en fonction du type d'AVB	130
28. Incidence de la cholangite ascendante en fonction du type d'AVB	130
29. Incidence du prurit en fonction du type d'AVB	130
30. Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire en fonction de l'existence d'une malformation associée	133
31. Taux de clairance de l'ictère en fonction de l'existence d'une malformation Associée	133
32. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction de l'existence d'une malformation associée	133
33. Incidence de l'ascite en fonction de l'existence d'une malformation associée ..	134
34. Incidence des cholangites ascendantes en fonction de l'existence d'une	

malformation associée	134
35. Incidence du prurit en fonction de l'existence d'une malformation associée ...	134
36. Taux de clairance de l'ictère en fonction de la présence d'une cholangite	136
37. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction de la présence d'une Cholangite	137
38. Incidence de l'ascite en fonction de la présence d'une cholangite	137
39. Incidence du prurit en fonction de la présence d'une cholangite	137
40. Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire en fonction de la clairance de l'ictère	139
41. Incidence de l'hémorragie digestive en fonction de la clairance de l'ictère	140
42. Incidence de l'ascite en fonction de la clairance de l'ictère	140
43. Incidence des cholangites en fonction de la clairance de l'ictère	140
44. Incidence du prurit en fonction de la clairance de l'ictère	141
45. Comparaison du PELD score / APRi / VPR à 1 an de vie en fonction de la clairance de l'ictère	143
46. Age à la première consultation et nombre de consultations avant la suspicion du diagnostic d'atrésie des voies biliaires	144
47. Age à la première échographie hépatique et au premier bilan biologique	145
48. Age à la suspicion du diagnostic d'atrésie des voies biliaires	146
49. Age à l'orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique	147
50. Taux et âge à la vaccination	149
51. Principales études multicentriques rapportant par pays le pronostic de l'atrésie des voies biliaires	152

Chapitre J :

Introduction

1.1. INTRODUCTION / PROBLEMATIQUE :

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une cholangiopathie néonatale obstructive et inflammatoire affectant à la fois et à des degrés variables les voies biliaires intra et extra-hépatique^[1].

Elle est de loin la cause la plus fréquente de cholestase néonatale et représente globalement 25 à 40 % des causes^[2] et jusqu'à la moitié (45 %) des étiologies dans une série française^[3]. Cette maladie est par contre rare, son incidence est très variable d'un pays à un autre mais semble être plus élevée dans le pacifique^[4].

L'origine de cette malformation de l'arbre biliaire reste jusqu'à l'heure actuelle inconnue mais des facteurs génétiques, viraux, inflammatoires et auto-immuns sont de plus en plus incriminés dans sa pathogénèse^[5].

D'un point de vue anatomique, l'AVB est principalement classée en 3 types (type I, II et III) selon le niveau supérieur d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques^[6]. Elle est isolée (forme non syndromique) dans la majorité des cas mais peut être associée à d'autres malformations notamment splénique dans le cadre d'un BASM syndrome (*Biliary Atresia Spleen Malformation syndrome*) ou rentrer dans le cadre de syndromes génétiques rares^[7].

L'atrésie des voies biliaires se manifeste typiquement par un tableau de cholestase à début néonatal avec une décoloration complète et permanente des selles mais une décoloration partielle et progressive peut se voir dans certains cas^[8].

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'examen paraclinique permettant de poser avec certitude le diagnostic d'AVB. L'échographie hépatique réalisée par un radiologue expérimenté évoque le diagnostic dans la majorité des cas mais sa normalité ne permet pas de l'exclure. La cholangiographie peropératoire couplée à l'examen histologique du reliquat biliaire est considérée comme l'examen de référence permettant de confirmer le diagnostic^[2].

L'évolution naturelle de l'atrésie des voies biliaires est celle d'une cirrhose biliaire rapidement progressive qui entraîne le décès de l'enfant dans les premières années de vie^[9]. Le pronostic spontanément fatal de l'AVB a complètement changé grâce à l'intervention de Kasai qui doit être précoce afin de rétablir le plus précocement possible le flux biliaire ce qui va permettre de ralentir la progression de la cirrhose et de retarder la transplantation hépatique^[10].

L'AVB est d'ailleurs la principale indication de transplantation hépatique pédiatrique, elle représente environ un tiers des indications^[11]. La transplantation hépatique est habituellement réalisée à un délai très variable allant de quelques mois à des plusieurs décennies en fonction du succès du Kasai ou plus rarement sans Kasai préalable (transplantation hépatique primaire) dans les cas d'AVB de découverte assez tardive^[9].

Plusieurs facteurs pré, per et post- Kasai influencent le pronostic de l'AVB mais l'âge au Kasai souvent retardé est le principal facteur conditionnant la réussite du Kasai et le pronostic de la maladie à court et à long terme^[12].

En dehors de quelques travaux de thèse et d'études communiquées lors des congrès nationaux, on ne dispose pas à notre connaissance de données précises concernant la prévalence, le phénotype et le pronostic de l'AVB dans notre pays et notamment dans la région Est.

L'étude récente menée par R Belbouab (2015-2018) représente la première étude algérienne évaluant l'incidence de l'AVB. Dans cette étude menée dans 3 villes du centre algérien (Alger, Blida et Boumerdes), 46 cas d'AVB (parmi 248 cas de cholestase néonatale) étaient recensés avec une incidence estimée à 7,9 pour 100.000 habitants (soit environ 79 nouveaux cas annuels). Une incidence qui paraît un peu plus élevée que celle retrouvée en Europe et en Amérique du nord (5 à 8 /100.000) et plus basse que celle rapportée en Asie et au pacifique (de 10 jusqu'à 26 /100.000)^[4].

Dans cette même étude, l'AVB est considérée comme une cause principale des cholestases néonatales et vient en 2^{ème} place (18,5 % des cas) après les cholestases néonatales bénignes (29 %). Le taux de succès du Kasai des cas opérés (36 cas parmi 46) évalué à 6 mois était de 40,6 %. La valeur diagnostique des signes cliniques et biologiques de cholestase, le délai moyen au diagnostic d'AVB et les facteurs pronostiques étaient également évalués dans l'étude.

Cette étude a mis la lumière sur un pronostic défavorable de l'AVB dans notre pays ; pronostic déjà connu par les chirurgiens pédiatres et les hépato-pédiatres qui prennent en charge cette pathologie rare. Nous n'avons pas connaissance d'autres études algériennes évaluant le pronostic de l'AVB.

La transplantation hépatique à court terme est l'unique espoir des cas d'AVB en échec du Kasai (très nombreux) et des cas non opérés. Elle n'est malheureusement pas pratiquée dans notre pays ce qui entraîne une hausse très considérable de la morbi-mortalité de l'AVB.

En dehors de l'Algérie, les données de la littérature sur l'AVB en Afrique et plus particulièrement au Maghreb sont très limitées. L'AVB est la première cause de cholestase néonatale et du nourrisson (22 cas, 21,7 %) dans une série tunisienne monocentrique rétrospective étalée sur une période de 15 ans (2000-2014) et incluant 101 cas avec un pronostic très mauvais (évolution fatale dans 50 % des cas)^[13]. Une fréquence proche (16 cas, 27 %) est retrouvée dans une étude marocaine monocentrique incluant 60 cas et étalée sur 6 ans (2008-2014). Cette étude a souligné également le pronostic assez réservé de l'AVB (décès de la moitié des cas, pas de possibilité de transplantation)^[14].

Enfin, nous n'avons pas connaissance d'études algériennes évaluant spécifiquement le pronostic à court terme de l'AVB au-delà des 6 mois post-Kasaï ou le pronostic des cas d'AVB qui ne bénéficient pas du Kasaï. Nous ne connaissons pas également l'incidence des différentes complications, le taux de mortalité et de survie avec le foie natif des cas opérés ou non. Le taux de recours à la transplantation hépatique à court terme est totalement méconnu.

L'EHS Sidi Mabrouk de Constantine avec ses 2 pôles de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique prend en charge régulièrement des nourrissons atteints d'AVB originaires de Constantine et des wilayas avoisinantes notamment Mila, Skikda et Oum El Bouagui. Il est le seul centre spécialisé de cette région. Il est par conséquent très représentatif de cette maladie rare dans une bonne partie de l'Est algérien.

Nous tentons à travers notre étude d'évaluer minutieusement le pronostic à court terme des cas d'AVB (opéré ou non) suivis à l'EHS Sidi Mabrouk, de déterminer les facteurs influençant le pronostic et enfin de mettre la lumière sur les difficultés rencontrées dans la prise en charge des nourrissons atteints d'atrésie des voies biliaires.

1.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de notre travail sont :

- **Objectif principal** : évaluer le pronostic à 12 mois de vie des nourrissons atteints d'atrésies des voies biliaires suivis à l'EHS Sidi Mabrouk de Constantine.

- **Objectifs secondaires** :
 - Déterminer les facteurs influençant le pronostic à court terme de cette maladie.
 - Evaluer la prise en charge des nourrissons atteints d'atrésie des voies biliaires.

Chapitre II :

Revue de la littérature

2.1. DEFINITION :

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une cholangiopathie néonatale obstructive et inflammatoire d'origine inconnue affectant à la fois et à des degrés variables les voies biliaires intra et extra-hépatique^[1].

2.2. EPIDEMIOLOGIE :

Beaucoup de malformations congénitales bénéficient d'un programme de surveillance avec établissement d'un registre et attribution d'une codification diagnostique (comme dans l'*International Classification of Diseases* « ICD » ou *Centers of Disease Control and Prevention-British Paediatric Association* « CDC-BPA »). L'AVB codée LB20.21 dans l'ICD (11^{ème} version) et 751650 dans BPA-CDC est très souvent asymptomatique à la naissance et diagnostiquée majoritairement après la sortie du nouveau-né de la maternité. Elle passe inaperçue et risque souvent de ne pas être incluse dans les registres des malformations congénitales ce qui rend difficile l'estimation de sa prévalence et de son incidence^[15].

2.2.1. Incidence de l'atrésie des voies biliaires :

2.2.1.1. Variation géographique de l'incidence de l'AVB :

L'AVB est une maladie rare. Son incidence varie d'un pays à un autre. Elle est mieux caractérisée en Amérique du nord, en Europe et dans le pacifique (figure 1)^[4].

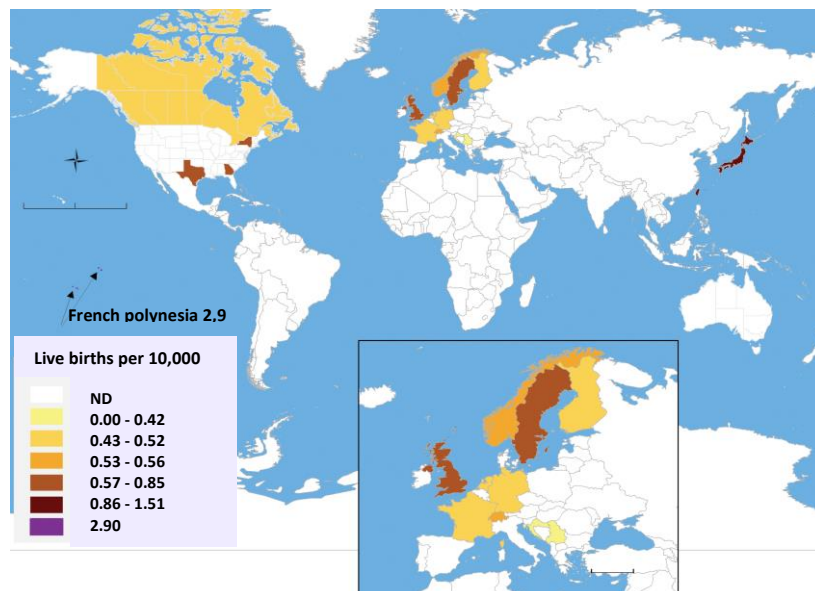


Figure 1 : Incidence internationale de l'atrésie des voies biliaires ^[4]

En Europe : l'incidence de l'AVB est d'environ 1/18 000 naissances vivantes : 5/100 000 aux Pays-Bas^[16], 5,1/100 000 en France^[17], 5,6/100 000 en Suisse^[18], 5,8/100 000 en Grande-Bretagne^[19], 7,1/100 000 en Suède^[20].

En Amérique et en Australie : l'incidence de l'AVB est proche de celle rapportée en Europe : une incidence globale de 4,47/100 000 aux Etats unis^[21] (6,5/100 000 au Texas^[22], 7,4/100 000 à Atlanta^[23] et de 7/100 000 en Australie (Victoria)^[24].

Au pacifique, l'AVB est plus fréquente : 11/100 000 au Japon^[25], 10,6/100 000 en Corée du sud^[26], 12,3 /100 000 au Taiwan^[27], 10,6 /100 000 à Hawaii ^[28] et jusqu'à 26/100 000 en Polynésie française^[29] (plus haute incidence mondiale).

On ne dispose pas de données précisant l'incidence de l'AVB en Afrique, en Amérique latine et au Moyen-Orient.

2.2.1.2. Variation temporelle de l'incidence de l'AVB :

Quelques études suggéraient une variation temporelle de l'incidence de l'AVB^[4] : une diminution de l'incidence était notée au Taiwan depuis 2007 (17,9 /100 000 entre 2004-2006 contre 12,3/100 000 entre 2007-2009) qui pourrait être corrélée à une amélioration des conditions socio-économique et à une augmentation de la couverture vaccinale contre le Rotavirus^[27].

A l'inverse, on notait une absence de variation temporelle ou spatiale de l'incidence de l'AVB sur une étude menée de 1985 à 2004 au Japon^[25] et une absence de variation temporelle en Atlanta^[23].

2.2.2. Facteurs de risque :

2.2.2.1. Facteurs raciaux :

Une variabilité raciale et ethnique dans l'incidence de l'AVB est suggérée devant :

- Une incidence plus élevée (9,6 /100 000) chez les enfants américains de race non blanche (noire tout particulièrement) que ceux de race blanche (4,4 /100 000) en Atlanta métropolitaine^[23].
- Un risque plus important (Odds ratio de 2,29) chez les noires américains non hispaniques que chez les blancs non hispaniques^[30]

- Une incidence particulièrement élevée au Taiwan^[27], Japon^[25] et Polynésie française^[29] (plaidant en faveur d'une prédominance dans la race asiatique sans qu'aucune étude comparative interraciale n'est encore faite).

2.2.2.2. Sexe :

Une différence d'incidence de l'AVB entre les 2 sexes avec une prédominance féminine est rapportée dans quelques études^[23,31-33]. Cette prédominance féminine est également soulignée par Wada et al avec un risque relatif de 1.8^[25]. L'étude suisse^[20] a trouvé par contre une prédominance masculine : 8 contre 6 /100 000 mais qui n'est pas significative statistiquement.

2.2.2.3. Facteurs saisonniers :

L'influence de la saison de naissance a été également étudié : une incidence plus élevée d'AVB en hiver (Décembre-Mars) qu'en été (Avril-Juillet) était rapportée en Atlanta^[23]. Une prépondérance de l'AVB parmi les naissances dans la saison sèche (Juillet-Novembre) était objectivée en Polynésie française^[29].

Dans la revue systématique de l'incidence internationale et du pronostic de l'AVB^[4], la saisonnalité n'a pas été retenue comme facteur de risque.

2.2.2.4. Facteurs maternels :

Une association avec un âge maternel avancé, une parité importante et une tendance aux fausses couches précoces était rapportée^[23].

2.2.2.5. Prématurité et faible poids de naissance :

La prématurité était évoqué comme facteur de risque^[20,23,32]. Dans l'étude taiwanaise^[32], l'incidence chez les prématurés était de 23.7/100 000 contre 1.43/100 000 chez les nouveau-nés nés à terme (soit un odds ratio de 1.65). Un petit poids de naissance semble également être associée à l'AVB. En Atlanta métropolitaine, l'incidence était plus élevée chez le nouveau-nés nés à terme hypotrophes (poids < 2500 g) que ceux avec un poids de naissance normal : 26.2 contre 7.5 /100 000 (risque relatif de 9,4)^[23].

2.2.2.6. Facteurs génétiques :

L'AVB n'est pas héréditaire bien que quelques cas familiaux étaient décrits^[34]. L'AVB peut par contre entrer dans le cadre de quelques syndromes génétiques bien caractérisés : Cat Eye syndrome, Mitchell-Riley syndrome, Zimmermann-Laband syndrome...

2.3. ETIOPATHOGENIE DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

La cause de l'AVB est inconnue mais il semble que l'origine de cette cholangiopathie oblitérante ne soit pas unique mais multifactorielle^[5].

2.3.1. Une maladie anté ou post-natale ?

La survenue anté ou post natale de l'AVB est l'objet d'un débat :

- ❖ En faveur de l'origine post-natale de l'AVB : l'absence de cas rapportés chez les nouveau-nés récemment nés et les fœtus avortés ; l'absence de fibrose chez les nouveau-nés opérés précocement et la progression rapide de la fibrose dans les premières semaines de vie et l'association limitée avec la prématurité et le faible poids de naissance^[35].
- ❖ En faveur de l'origine prénatale de l'AVB : la découverte d'images kystiques hilaires hépatiques à l'échographie anténatale du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre^[36] ; l'association à d'autres malformations dans le cadre d'une AVB syndromique ; un profil des enzymes digestives du liquide amniotique (réalisé entre 18 et 20 semaines d'aménorrhée) de type obstacle biliaire chez des enfants atteints d'AVB^[37] et enfin, la découverte dans une étude prospective récente^[38] d'un taux élevé de bilirubine directe dans la totalité des cas d'AVB (34 cas) dans les 24-72 heures de vie suggère un début prénatal de la maladie et constitue un moyen de dépistage néonatal précoce.

Ces constatations combinées suggèrent que l'AVB est une pathologie du fœtus ou de l'embryon ne devenant symptomatique qu'après la naissance avec la perte de l'effet protecteur physiologique maternel et placentaire (épuration possible par la mère des sels biliaires et de substances hépatotoxiques)^[8].

Les formes embryonnaires d'AVB, correspondant aux formes syndromiques, pourraient être secondaires à une anomalie de développement des canaux biliaires et avoir une composante génétique. Les formes isolées non syndromiques seraient par contre dues à une altération secondaire de canaux biliaires normalement développés^[8].

2.3.2. Origine multifactorielle :

Les données épidémiologiques suscitées et les données de la recherche clinique ont fourni des indices pour cerner la nature et l'origine de l'AVB. Des facteurs à la fois environnementaux et propre à l'hôte sont incriminés^[35] : infection virales, exposition aux toxiques, immaturité du

développement de l'arbre biliaire néonatal, anomalies génétiques, dysfonctionnement immunitaire et troubles de la fibrogénèse hépatique (figure 2).

2.3.2.1. Causes infectieuses :

Quelques virus ont été évoqués comme cause potentielle d'AVB.

❖ **Cytomégalovirus (CMV) :**

La majorité des études suggérant le rôle initiateur d'une infection virale dans la pathogénie de l'AVB concerne le CMV :

- L'ADN du CMV était retrouvé dans 60 % des biopsies per-Kasai dans une étude chinoise^[39].
- De plus, 56 % des patients atteints d'AVB avaient une augmentation significative de la production d'interféron gamma par les « regulatory T cells » (Tregs) en réponse au CMV^[40]. Le déficit en Tregs est un des mécanisme auto-immuns impliqués dans l'atteinte des canaux biliaires. Dans la même étude, cette réactivité au CMV était également corrélée positivement au titre d'IgM anti-CMV.
- L'identification d'une infection CMV au cours d'une AVB (IgM positif) était associée selon une autre étude^[41] à un mauvais pronostic de l'AVB.

❖ **Autres virus incriminés :**

- Le Réovirus de type 3 peut provoquer une cholangiopathie similaire à l'AVB chez des souris infectées^[42]. Son rôle chez les nouveau-nés humains par contre reste controversés^[43,44].
- Un aspect histologique et un profil évolutif similaire à l'AVB chez les enfants humains a été observé chez des souris infectées par le rhéus rotavirus (RRV) de type A qui constitue le modèle de base pour l'étude de la pathogénie de l'AVB^[45].

2.3.2.2. Influence de la génétique :

Une association entre l'AVB et la région SNP (*single-nucleotide polymorphisms*) rs17095355 situé sur le chromosome 10q24 et plus spécifiquement le gène ADD3 (*Adducin 3*) exprimé dans l'épithélium hépatocytaire et biliaire est retrouvée. Le déficit en ADD3 peut entraîner une déposition excessive d'actine et de myosine et une fibrose biliaire^[5]. L'association rare de l'AVB à des syndromes génétiques syndromiques dont le gène est bien connu est une preuve

formelle qu'une mutation génétique peut contribuer à une anomalie du développement des canaux biliaires.

2.3.2.3. Origine toxique :

Une origine toxique était suggérée devant l'apparition d'une épidémie de cas d'AVB chez des agneaux et vaux d'une région australienne attribuée à l'ingestion par les mères enceintes de plantes contenant un toxique : *Biliatresone*^[46]. Le rôle destructeur des voies biliaires extra-hépatiques de ce toxique par le biais d'une baisse des taux de glutathion et du SOX17 était par la suite démontré chez la souris^[47].

2.3.2.4. Dysfonction immunitaire :

La majorité des recherches sur l'étiopathogénie de l'AVB étaient focalisées sur l'implication du système immunitaire dans l'atteinte des canaux biliaires^[5].

Une infection virale transitoire des cholangiocytes entraîne l'activation de l'immunité innée, initiant les lésions avec installation d'un état inflammatoire chronique, activation des cellules T CD4+ et stimulation secondaire des cellules effectrices avec production de cytokines entraînant une atteinte directe ou indirecte (en stimulant d'autres cellules effectrices) des canaux biliaires (figure 3). Une implication de l'immunité innée, adaptative (cellulaire et humorale) et de l'auto-immunité dans la pathogénie de l'AVB est démontrée à travers plusieurs études^[5,35,48].

2.3.2.5. Troubles de la fibrogénèse hépatique :

En dehors de la réponse immunitaire dont le rôle fibrosant est connu, d'autres facteurs non immuns semblent être impliqués dans le déclenchement et l'amplification des signaux fibrogéniques dans l'AVB : Wingless(Wnt)- β -catenin, Hedgehog (Hh), Notch, et Hippo/YAP... La rapide progression de la cirrhose dans l'AVB suggère l'existence d'un processus pathogénique unique qui n'est pas supprimé en post-Kasai^[35].

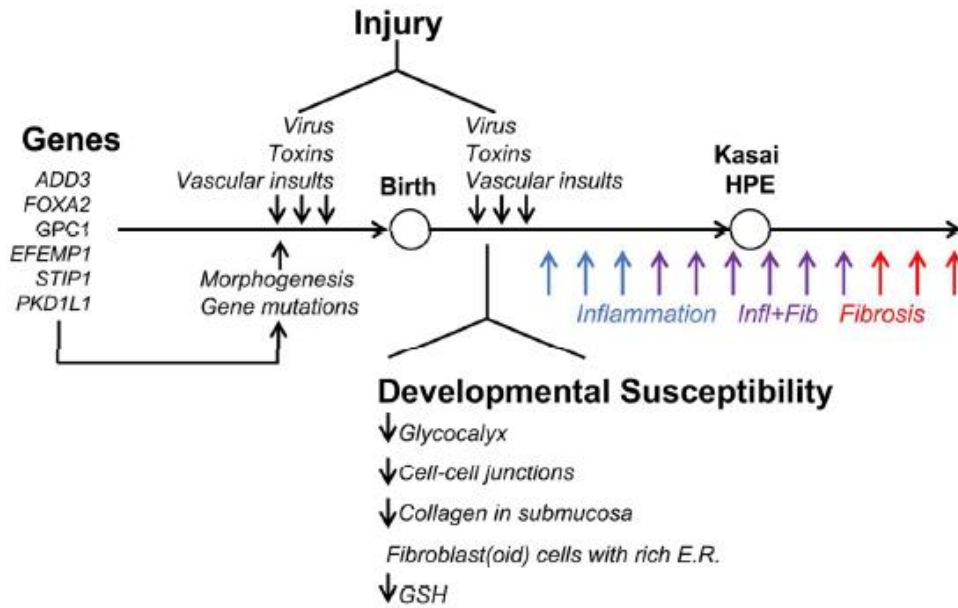


Figure 2 : Facteurs incriminés dans l'étiologie et la pathogénie de l'AVB^[35]

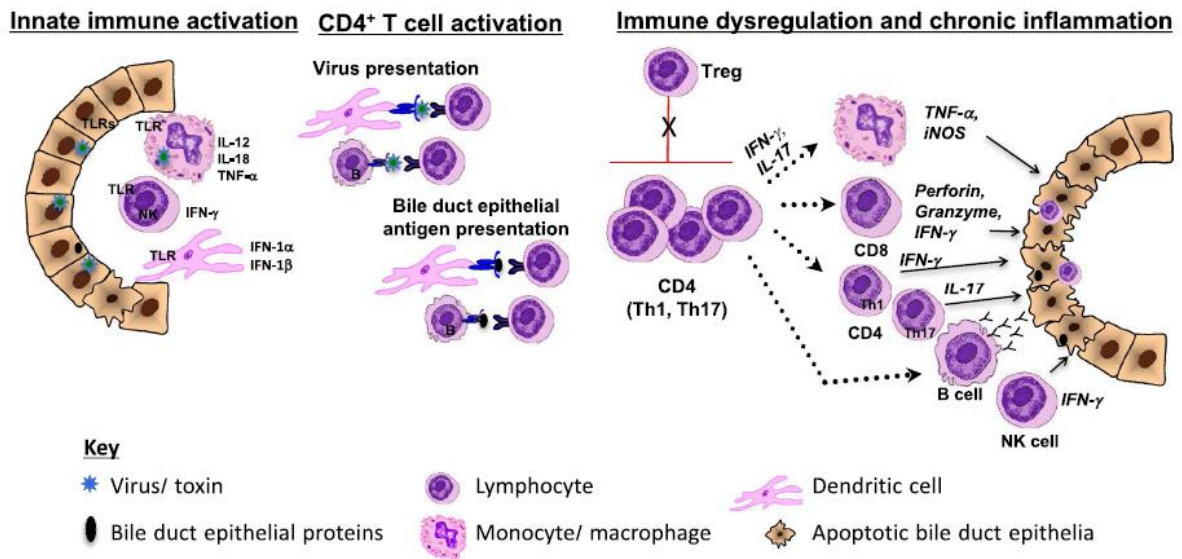


Figure 3 : Immunopathogénie de l'AVB^[5]

2.4. CLASSIFICATION DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

2.4.1. Classification anatomique :

L'AVB est une cholangiopathie oblitérante qui touche à la fois les voies biliaires intra et extra-hépatiques. Plusieurs classifications chirurgicales sont couramment utilisées pour caractériser l'AVB :

2.4.1.1. Classification japonaise et américaine :

La classification japonaise proposée par l'association japonaise d'AVB : JBAS (*Japanese Biliary Atresia Society*) est la classification la plus commune et comprend 3 types anatomiques selon le niveau le plus proximal d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques (VBEH)^[6] (Figure 4) :

- ❖ **Le type I :** ce type a une perméabilité luminale qui descend jusqu'au cholédoque (souvent associé à une formation kystique proximale) et jusqu'au canal cystique.
Un sous-type du type I spécifique à la classification japonaise est le type I kystique (*Type I cyst*) avec une structure kystique qui communique macroscopiquement ou microscopiquement avec les voies biliaires intra-hépatiques (VBIH).
- ❖ **Le type II :** ce type a une perméabilité jusqu'au niveau du canal hépatique commun.
- ❖ **Le type III :** atresie extra-hépatique complète. C'est le type le plus fréquent. La partie la plus proximale des VBEH dans la plaque hilaire est entièrement dure.

Le diagnostic du type III est basé selon la classification proposée par Morio Kasai lui-même sur l'absence de visibilité macroscopique des micro-canaux biliaires à la surface biliaire restante de la section de la plaque hilaire contrairement aux type I et II où ils sont visibles (Figure 5)^[49].

Dans le type III, les VBIH sont grossièrement anormales avec d'innombrables petits canaux biliaires coalesçant dans la plaque hilaire.

Dans le type I et II où il y a un certain degré de conservation de la structure des VBEH, les VBIH sont également irrégulières, émoussés et non dilatées (même en étant obstruées).

La classification américaine est similaire à la classification japonaise mais ne considère pas le sous-type I cyst (Figure 6)^[50].

Il existe un autre niveau de classification des AVB basé sur l'état des voies biliaires distales selon les classifications japonaise et nord-américaine incluant 4 sous-types (figure 4 et 6) : a (voie biliaire patente), b (voie biliaire fibreuse), c (aplasie de la voie biliaire) et d (aspect divers

autre que « a », « b » ou « c »). Le sous-type a est bien connu et mérite d'être cité car il représente à lui seul environ 20 % des AVB de type III avec une voie biliaire principale patente et une vésicule biliaire normale.

Enfin, 6 sous-groupes (α , β , γ , μ , ν et o) sont également identifiés dans la classification japonaise et américaine en fonction de l'aspect des radicules hépatiques au niveau de la plaque hilare (Figure 4 et 6).

Le pourcentage de chaque type d'AVB est représenté dans le tableau 1^[6] :

Tableau 1 : Pourcentage des principaux types dans les larges séries d'atrésie des voies biliaires^[6]

	Nombre de cas	Type I		Type II	Type III
Japon	3483	Type I : 3,70%	Type I Cyst : 8%	2%	85,20%
Etats-Unis	244	10,20%		7,40%	80,70%
Royaume-Uni	424	2%		1,40%	95,80%
Pays-Bas	214	6,50%		12,60%	80,40%

Main types

Type I: atresia of common bile duct



Type I-cyst: atresia of common bile duct with cystic structure



Type II: atresia of hepatic duct



Type III: atresia of bile duct at the porta hepatis



Black: obstruction
White: patency
Dotted line: absence

Subtypes according to the patterns of distal bile duct

a: patent common bile duct



b: fibrous common bile duct



c: aplasia of common bile duct



d: miscellaneous

Subgroups according to the patterns of hepatic radicles at the porta hepatis

α : dilated hepatic radicles



β : hypoplastic hepatic radicles



γ : bilr lake



μ : fibrous hepatic radicles



ν : fibrous mass



\omicron : aplasia of hepatic radicles



Figure 4 : Illustration de la classification de l'atrésie des voies biliaires proposée par Kasai et col^[6]

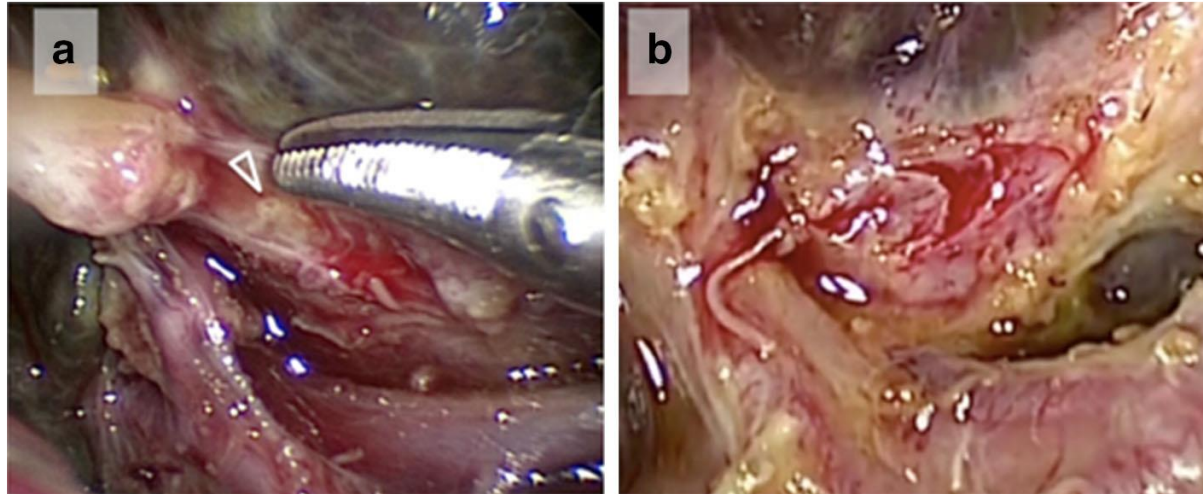


Figure 5 : vue laparoscopique de la surface du reliquat biliaire sectionné au niveau de la plaque hilaire^[50] : a : canalicules biliaires visibles (flèche) ; b : canalicules biliaires non visibles

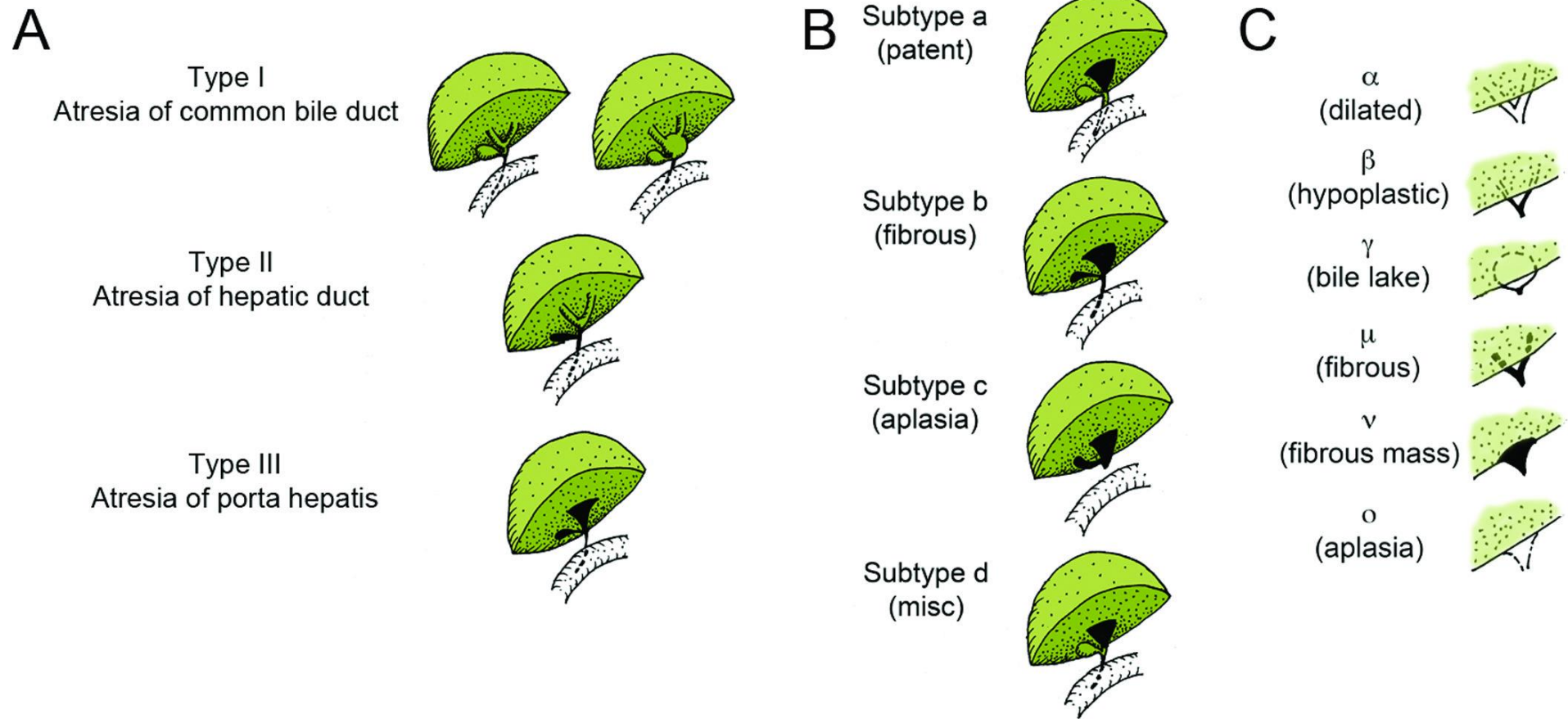


Figure 6 : Illustration de la classification américaine (Ohi) de l'atrésie des voies biliaires : A : principaux type ; B : sous-type distal ; C : sous-type proximal^[50]

2.4.1.2. La classification française :

Elle repose sur les caractéristiques anatomiques du reliquat biliaire extra-hépatique et comporte 4 types^[51] :

- ❖ **Type I** : atrésie de la voie biliaire principale (2,2 % des cas selon la série française).
- ❖ **Type II** : kyste hilair hépatique communiquant avec des VBIH dystrophiques (7,6 % des cas).
- ❖ **Type III** : vésicule biliaire, canal cystique et voie biliaire principale visibles (17,1 % des cas). Notant que le niveau le plus proximal d'obstruction des VBEH est situé au niveau de la plaque hilair (concordance avec le type 3 de la classification japonaise) et que la vésicule biliaire contient un liquide non biliaire.
- ❖ **Type IV** : atrésie complète de tout l'arbre biliaire extra-hépatique (73 % des cas).

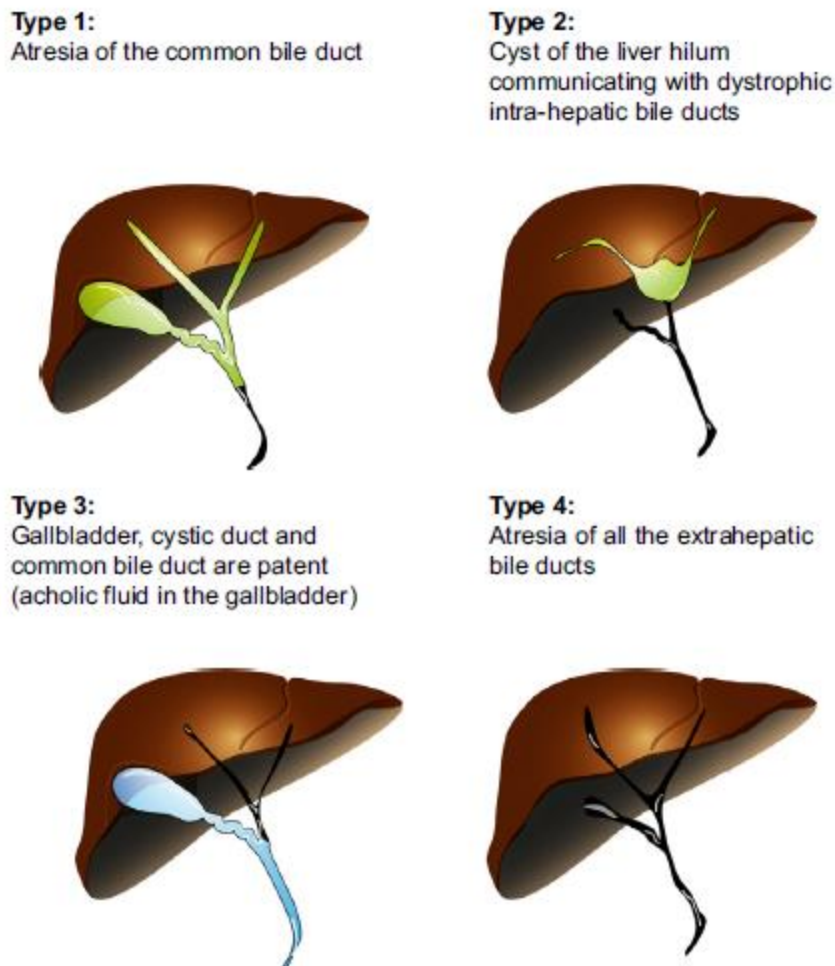


Figure 7 : Classification française de l'atrésie des voies biliaires en fonction du reliquat biliaire extra-hépatique^[51]

Correspondance avec la classification japonaise^[8] :

Tableau 2 : Correspondance entre la classification japonaise et française^[8]

Classification française	Description	Niveau supérieur d'obstruction des VBEH	Correspondance avec la classification japonaise
Type 1	Atrésie limitée du cholédoque	Cholédoque	Type 1
Type 2	Kyste du hile hépatique communiquant avec des VBIH dystrophiques	Canal hépatique	Type 2
Type 3	VB, canal cystique et cholédoque perméables	Plaques hilaires	Type 3
Type 4	Atrésie extra-hépatique complète	Plaques hilaires	Type 3

2.4.2. Classification phénotypique :

3 formes d'AVB sont distinguées en fonction de l'existence ou non d'autres malformations associées^[8]:

- 1. AVB isolée non syndromique :** représente environ 80 % des cas, où l'anomalie biliaire est isolée.
- 2. AVB syndromique dans le cadre d'un BASM syndrome (*Biliary Atresia Spleen Malformation syndrome*)** (environ 10 % des cas) : où l'AVB s'accompagne d'une polysplénie (plus rarement une double rate ou une asplénie) associée ou non à d'autres anomalies malformatives^[7,8,52] :
 - ❖ Hétérotaxie : Situs inversus avec malrotation intestinale, situs ambiguus avec foie médian.
 - ❖ Malformation veineuse intra-abdominale : veine portale préduodénale, veine portale absente avec shunt mésentérico-hémiazygos, veine portale anormale avec anastomose avec la veine ombilicale, absence de la veine cave inférieure rétrohépatique avec continuation azygos de la veine cave inférieure sous-hépatique.
 - ❖ Cardiopathie congénitale : communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire, persistance du foramen ovale, persistance du canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, sténose de l'artère pulmonaire, transposition des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte, dextrocardie, anomalie partielle ou totale du retour veineux pulmonaire...

- ❖ Anomalies pancréatiques : pancréas annulaire, agénésie de la queue du pancréas, anomalies de position (antérieure).

Ces anomalies associées plaident en faveur d'une origine embryologique du BASM syndrome : l'absence de la veine cave inférieure et une veine porte préduodénale suggèrent une origine dans la période embryonnaire tardive (27-32 jours). Le situs inversus oriente par contre vers une origine plus précoce^[7].

3. AVB associée à d'autres malformations en dehors du BASM syndrome (10 % des cas)^[8] : Dans ce groupe, l'AVB :

- ❖ Est soit associée à d'autres malformations notamment digestives type embryopathie (atrésie de l'œsophage, malformations anorectales) ou foetopathie (atrésie du grêle) ou urogénitales (hypospadias, agénésie rénale, rein kystique, hydronéphrose)^[8,53-55].
- ❖ Ou s'intègre dans le cadre d'une association syndromique bien définie :
 - Syndromes génétiques dont le gène est connu :

Cat-eye syndrome^[56] : est un syndrome autosomique dominant causé par une inversion duplication 22 (présence d'un petit chromosome surnuméraire dérivé du chromosome 22). L'hétérogénéité clinique est importante avec une triade classique : colobome irien (avec un aspect rappelant la pupille du chat d'où le nom du syndrome), une anomalie anale (atrésie avec fistule) et des anomalies péri-auriculaires (sinus ou tubercules prétragien). En dehors de la triade, d'autres malformations sont observées : auriculaires (implantation basse des oreilles, sténose du canal auditif externe, hypoplasie du lobule de l'oreille), oculaires (fissure palpébrale, hypertélorisme, microphthalmie), nasales (fente palatine, cardiaques (anomalies du retour veineux pulmonaire, tétralogie de Falot, communication interventriculaire, atrésie tricuspide, anomalies de la veine cave supérieure ou inférieure), gastro-intestinale (malrotation intestinale), biliaire (AVB), rénales (agénésie rénale, hydronéphrose, fistule vésicale) et squelettiques (aplasie radiale).

Mitchel-Riley syndrome^[57] : est un syndrome autosomique récessif associant une AVB, retard de croissance intra-utérin, atrésie duodénale ou jéjunale, malrotation intestinale, diabète néonatal, hypoplasie pancréatique et diarrhée chronique. Il est causé par une mutation du RFX6 (regulatory factor 6) et a un très mauvais pronostic.

Zimmermann-Laband syndrome^[58] : associe une hypertrophie gingivale avec hypoplasie ou aplasie unguéale avec ou sans atteinte phalangienne, anomalies cranio-faciale (facies grossier, nez large et bombé, lèvres épaisses ou une grande bouche, saillie mandibulaire, anomalies auriculaires et des sourcils). D'autres anomalies peuvent être

observées : hypertrichose, malformations cardiaques, hépatomégalie, AVB, hypotonie et convulsions. Ce syndrome est causé par une mutation du gène KCNH1.

Fanconi anemia complementation group Q ^[59]: est une forme de l'anémie de Fanconi de transmission autosomique récessive causée par une mutation du gène ERCC4. Elle associe un retard de croissance, une implantation basse des oreilles, une AVB, une atrésie de l'œsophage, une agénésie du pouce et une insuffisance médullaire.

- Syndromes génétiques dont le gène n'est pas encore connu : comme dans le cadre du syndrome de Martinez-Frias, syndrome de Lambert et mental retardation Buenos Aires type syndrome.

D'autres classifications phénotypiques ont été proposé :

Davenport et Al avait distingué 4 groupes phénotypiques différents^[7] :

- 1. AVB syndromique et AVB associée à d'autres malformations** : l'AVB entre dans le cadre d'un syndrome bien défini (BASM syndrome, Cat-Eye syndrome...) ou elle est associée à d'autres malformations qui semblent être non liées (atrésie de l'œsophage, atrésie jéjunale...). Prédominance féminine.
- 2. Forme kystique de l'AVB (Cystic Bilary Atresia)** : définie par la présence d'une malformation kystique près du niveau d'obstruction de la voie biliaire principale (VBP). Prédominance féminine.
- 3. AVB associée à une infection CMV** : définie par une AVB associée à une sérologie CMV positive (IgM). Incidence variable, mauvaise réponse à l'hépto-porto-entérostomie.
- 4. AVB isolée (forme périnatale) 80 % des cas** : intervalle libre postnatal sans ictère variable, absence de malformation congénitale majeure associée. Grande hétérogénéité dans l'âge de début et le degré d'inflammation et d'obstruction des voies biliaires.

2 grands groupes sont distingués selon une autre classification phénotypique^[35,60] qui reprend les 4 types déjà cités :

- 1. AVB isolée (80 % des cas)** sans autres malformations majeures associées. Ce groupe inclue également les formes associées au CMV de pronostic plus défavorable.
- 2. AVB associée à d'autres malformations congénitales** : 10-20 % des cas. Il est caractérisé par un début précoce de l'ictère et un mauvais pronostic après hépto-porto-entérostomie (HPE). Ce groupe inclue :

- ❖ BASM syndrome (1-10 % des cas) associant des anomalies de latéralité. Mauvaise réponse à l'HPE.
- ❖ AVB associée à d'autres malformations en dehors du BASM (5-10 % des cas).
- ❖ Forme kystique (Cystic BA) : 8 % des cas. Meilleur pronostic que les sous-groupes précédents.

2.5. DIAGNOSTIC DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

2.5.1. Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal d'AVB est assez exceptionnel^[8,61]. 3 anomalies échographiques anténatales doivent faire suspecter une AVB : une image kystique hilaire hépatique, une polysplénie et une absence de visualisation de la vésicule biliaire (VB).

Une malformation kystique biliaire était retrouvée chez 4,6 % parmi 192 enfants atteints d'AVB dans une étude rétrospective britannique^[62]. La découverte anténatale d'une image kystique biliaire évoque soit un kyste du cholédoque notamment obstructif ou une AVB mais la distinction entre les 2 entités est difficile étant donné qu'elles partagent toutes les 2 le même aspect échographique anténatal^[63]. Une aide supplémentaire dans l'appréciation de l'origine exacte de la malformation des voies biliaires peut être apportée par l'échographie 3D, l'IRM fœtale et la cholangio-IRM fœtale. Le bilan clinique et échographique post-natal permet d'orienter le diagnostic final.

Absence de visualisation de la vésicule biliaire à l'échographie anténatale est une situation rare (0,1 à 0,15 % des grossesses). Dans la majorité des cas, la VB finit par être visualisée dans le 3^{ème} trimestre ou en postnatal^[63]. Dans le cas contraire, une absence confirmée de visualisation de la VB doit faire rechercher par ordre de fréquence : une mucoviscidose, une anomalie de caryotype, une AVB, une association malformative et enfin une très rare agénésie isolée de la VB^[8].

Le diagnostic d'AVB doit être envisagé en priorité devant une absence prénatale de VB^[64]. Dans ce cadre, un taux anormalement bas de Gamma-glutamyl-transférase (GGT) dans le liquide amniotique dosé avant 22 semaines d'aménorrhée est un signe biologique suggestif d'AVB (après 22 SA, le taux de GGT baisse physiologiquement avec la maturation du sphincter anal)^[65]. Un taux bas de GGT reste par contre un signe non spécifique de cholestase et un taux anormalement élevé était décrit chez un fœtus présentant une AVB avec polysplénie^[8,65].

Devant une découverte anténatale d'une anomalie suggestive d'AVB (absence de VB, image kystique biliaire, polysplénie), il est recommandé de^[8] :

- ❖ Confirmer la réalité de ces anomalies par une équipe expérimentée.
- ❖ Rechercher une anomalie malformative associée (notamment cardiaque), une anomalie du caryotype ou une mucoviscidose.
- ❖ Programmer une consultation post-natale spécialisée à la recherche d'une cholestase.

2.5.2. Tableau clinique post-natal :

Après la naissance, une triade clinique caractéristique d'AVB associée^[8]:

- ❖ Un ictère persistant au-delà de 2 semaines de vie.
- ❖ Des selles décolorées souvent de façon complète avec urines foncées.
- ❖ Une hépatomégalie.

L'ictère : tout ictère néonatal persistant au-delà de 2 semaines de vie doit être exploré et une AVB doit être recherchée en priorité en cas d'ictère cholestatique^[2].

Décoloration des selles : l'aspect typique est celui de selles totalement décolorées (couleur variable du blanc au beige) (Figure 8). La décoloration des selles peut exister dès la naissance ou s'installer progressivement durant les premières semaines de vie^[66]. Un aspect partiellement décoloré des selles (couleur jaune pâle) est possible initialement. Il faut noter que la surface des selles peut être teintée par les urines colorées et donne la fausse impression de selles normalement colorées d'où la recommandation de couper la selle pour apprécier la couleur en son centre en cas de doute^[8]. Les selles du nourrisson sont très souvent mêlées aux urines, il est donc rare de pouvoir observer spontanément leur couleur originale (Figure 9).

Une échelle colorimétrique des selles a été développée dans plusieurs pays dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal de l'AVB.

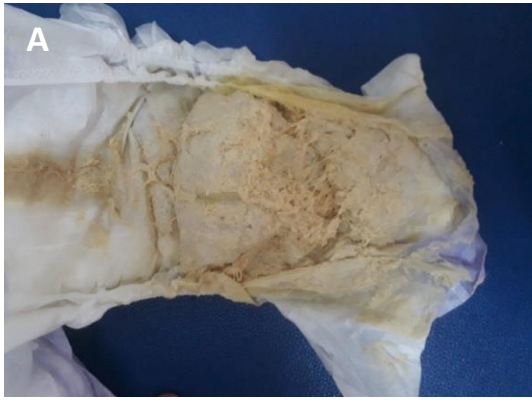


Figure 8 : Aspect totalement décoloré des selles de nourrissons atteints d'AVB (photos personnelles) : A : selle de couleur beige clair ; B : selle blanchâtre partiellement teintée d'urine foncée ; C : selle de couleur beige ; D : selle grisâtre

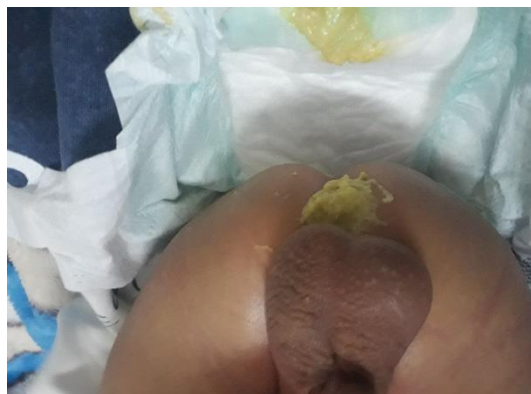


Figure 9 : Photo d'une selle partiellement décolorée d'un nourrisson atteint d'atrésie des voies biliaires prise au moment de la défécation

L'état général et la croissance des enfants atteints d'AVB sont conservés initialement ce qui pourrait être faussement rassurant.

En dehors de la triade évocatrice, d'autres signes cliniques sont notés en cas de diagnostic tardif^[1,8]:

- ❖ Une dénutrition résultant de la malabsorption des acides gras à longue chaîne et d'un état d'hypercatabolisme.
- ❖ Un foie dur, une ascite et une grosse rate signant une cirrhose évolutive.
- ❖ Un syndrome hémorragique (coagulopathie lié à un défaut d'absorption de la vitamine K en raison de la cholestase) parfois fatal et révélateur sous la forme d'hémorragie intracrânienne^[67]. De ce fait, l'administration de la vitamine K est systématique et urgente devant toute cholestase néonatale.

2.5.3. Examens complémentaires :

2.5.3.1. Echographie abdominale :

Dans le cadre de l'exploration d'une cholestase néonatale, l'échographie est le principal examen à réaliser en première intention et dans les plus brefs délais.

Conditions de l'examen :

- ❖ Un jeûne strict de 6 heures est exigé afin de permettre un bon remplissage de la VB si elle est normale.
- ❖ Un opérateur expérimenté.

Signes échographiques évocateurs d'AVB^[2,8,68,69] : L'AVB est suspectée en cas de :

- ❖ Anomalies de la VB : Absence de visualisation, anomalie de taille (VB de petite taille ou atrophique), anomalies de forme (paroi irrégulière ou fine, lumière anormalement irrégulière et comprimée), absence de contractilité en postprandial (Figure 10 A).
- ❖ Présence d'un kyste du hile hépatique.
- ❖ Absence de visualisation de la voie biliaire principale.
- ❖ Présence des éléments du syndrome de polysplénie : rates multiples, veine portale préduodénale, absence de veine cave inférieure rétrohépatique...

- ❖ Un aspect hyperéchogène du hile hépatique : présence en antérieur de la veine porte d'un tissu hyperéchogène tubulaire ou triangulaire correspondant un résidu fibreux des voies biliaires atrésiques : « signe du cône fibreux » (Figure 10 B et C).
- ❖ Signes d'augmentation de la résistance vasculaire hépatique : élargissement de l'artère hépatique et augmentation du rapport entre le diamètre de l'artère hépatique et la veine porte, inversion du flux artériel sous-capsulaire (Figure 10 D).

Limites de l'échographie dans le diagnostic d'AVB :

Selon une méta-analyse récente^[69], les anomalies de la VB et le signe du cône fibreux sont les 2 signes échographiques les plus caractéristiques pour le diagnostic ou l'exclusion de l'AVB (sensibilité de 85 % et 74 % et spécificité de 92 % et 97 % respectivement), les autres signes sont moins fiables.

Bien qu'il soit assez spécifique, Il a été démontré que l'absence de signe du cône fibreux ne peut pas exclure le diagnostic d'AVB étant donné qu'il ne peut pas être évalué à un stade précoce dans certaines AVB, qu'il se constitue par la suite^[68] et qu'il ne correspond pas à toutes les formes d'AVB^[8]. De plus, une certaine épaisseur (3 à 4 mm) du cône fibreux est exigée comme critère diagnostique^[68].

Les anomalies morphologiques de la VB peuvent être observées en dehors de l'AVB dans les cholestases intra-hépatiques sévères^[68].

Les signes d'augmentation de la résistance vasculaire hépatique peuvent être vus en cas de cirrhose en dehors de l'AVB, la présence d'un flux hépatique sous-capsulaire est le signe le plus spécifique^[68].

Enfin, il est impératif de rappeler que dans le cadre de l'exploration d'une cholestase néonatale, une échographie hépatique normale ne peut pas exclure le diagnostic d'AVB^[2].

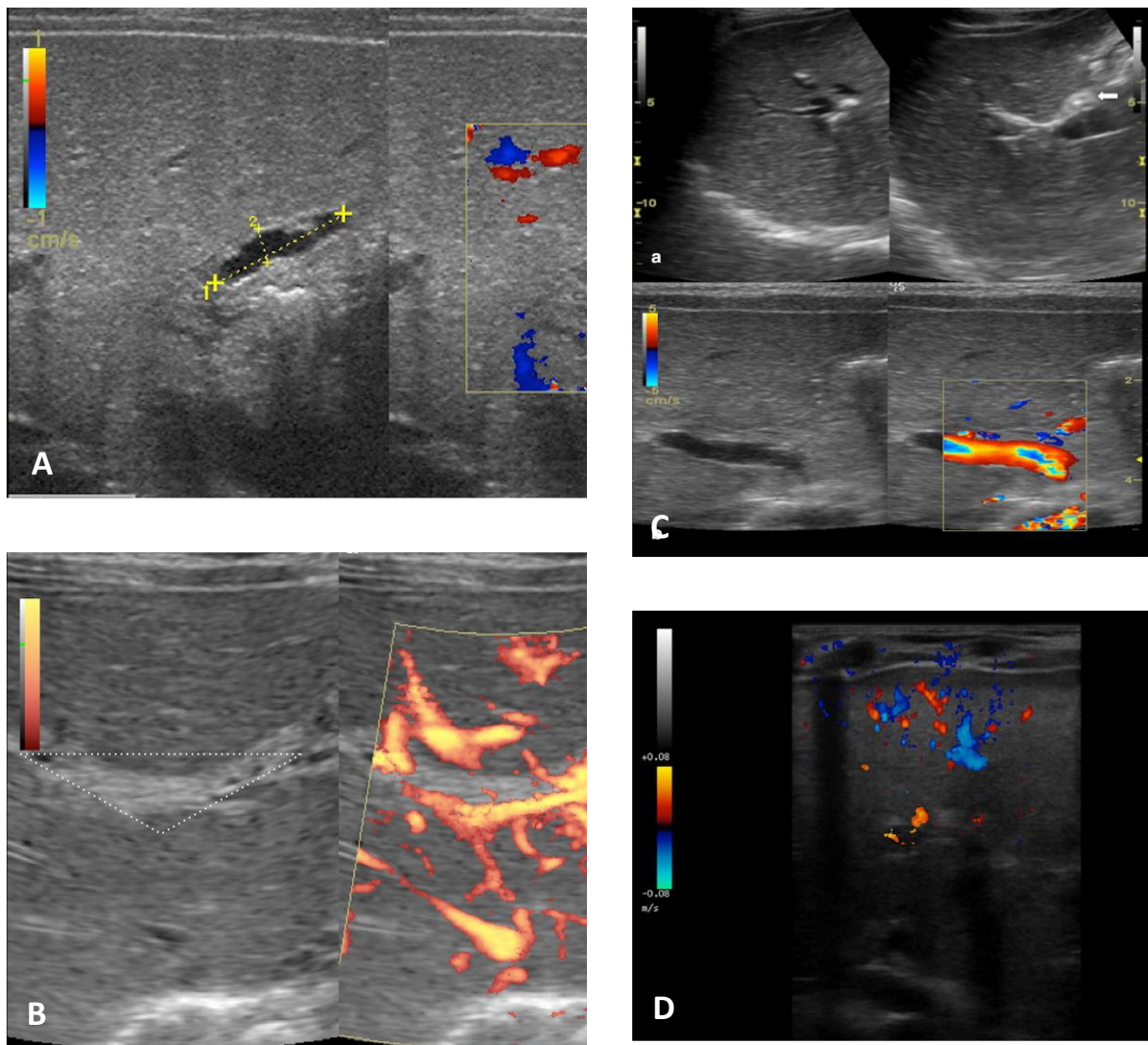


Figure 10 : Aspects échographiques évocateurs d'atrésie des voies biliaires^[69] :

A : Petite vésicule biliaire atrophique avec paroi épaisse et irrégulière

B et C : Signe du cône fibreux (flèche et triangle)

D : flux hépatique sous capsulaire

2.5.3.2. La scintigraphie hépatobiliaire :

Technique :

La scintigraphie à l'*hepato-biliary iminodiacetic acid* (HIDA) qui est un dérivé iminodiacétique marqué au technétium Tc 99m après administration préalable de 5 mg/kg/jour de Phénobarbital pendant 3 à 5 jour montre typiquement une fixation rapide du marqueur par le foie mais une absence ou une diminution de son excrétion dans l'intestin dans les 24 heures. D'autres marqueurs que le HIDA comme le Tc 99m -N-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (PMT) ont été utilisés et semblent plus précis^[70].

Fiabilité :

Une absence d'excrétion est également observée dans d'autres causes de cholestases sévères et la scintigraphie peut être faussement rassurante dans les stades précoces d'AVB^[8,71]. La fiabilité de la scintigraphie hépatobiliaire pour différencier entre une AVB et les autres causes de cholestases néonatales était étudiée dans une méta-analyse récente^[72] : la sensibilité de cet examen est bonne (98,7 %) mais sa spécificité est faible (70,4 %).

2.5.3.3. La biopsie hépatique :

Signes histologiques d'AVB :

A un stade précoce, les modifications portales pathognomoniques d'AVB sont celles d'un obstacle biliaire incluant une prolifération ductulaire, des thrombis biliaires intraductulaires et un œdème et une fibrose portale importante plus ou moins septale (Figure 11 et 12)^[8,73].

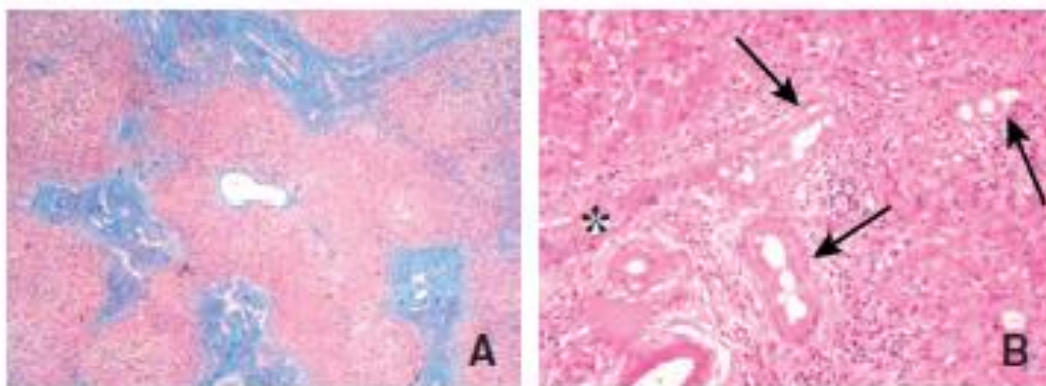


Figure 11 : Biopsie hépatique chez un nourrisson atteint d'atrésie des voies biliaires à 56 jours de vie. Coloration trichrome de Masson (grossissement $\times 40$) : fibrose portale modérée, avec ébauche de ponts porto-portes (A). Coloration hématoxyline-éosine (grossissement $\times 200$) : prolifération ductulaire (flèches) et thrombi biliaires (astérisque) (B)^[8].

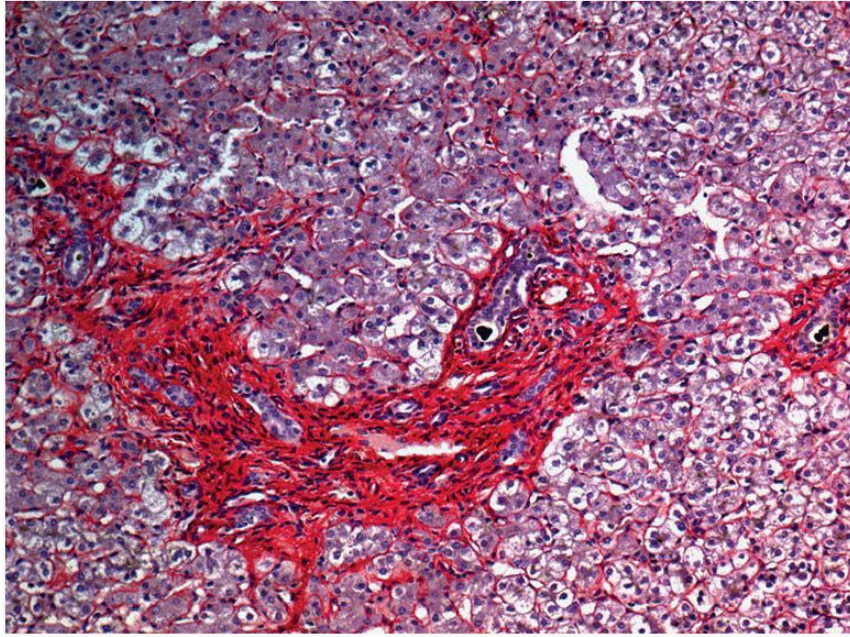


Figure 12 : Biopsie hépatique chirurgicale au cours de l'intervention de Kasai. Noter la fibrose portale, la réaction ductulaire, les bouchons de bile intraductulaires et la cholestase hépatocytaire (Picrosirius, $\times 200$)^[73].

Les changements lobulaires sont représentés par : une cholestase hépatocytaire et canaliculaire, des hépatocytes géants, une hématopoïèse et une accumulation de fer dans les cellules de kûpffer, les macrophages portaux et péri-portaux.

A un stade tardif : la particularité de l'AVB est de provoquer une fibrose hépatique précoce et intense. La cirrhose constituée est de type biliaire avec des nodules de régénération limités par une fibrose œdémateuse et hyaline, une persistance des veines centro-lobulaires au sein des nodules, la présence d'artères à paroi épaisse et la diminution du nombre de veines portes. La plupart des canaux biliaires sont absents avec parfois des images de plaque ductale (Figure 13)^[8,73].



Figure 13 : AVB au stade de cirrhose avec des nodules de régénération limités par une fibrose oedémateuse et hyaline (trichrome, $\times 50$)^[73]

Valeur diagnostique de la biopsie hépatique percutanée :

Les signes d'obstacle biliaire ne sont pas spécifiques d'AVB et peuvent être observée dans d'autres causes de cholestase néonatale : obstacle sur les VBEH (lithiase de la VBP, cholangite sclérosante), certaines cholestases intra-hépatiques (cholestase intra-hépatique familiale progressive de type 3, déficit en $\alpha 1$ antitrypsine et mucoviscidose)^[73].

De plus, les signes d'obstacles biliaires peuvent être discrets ou atypique dans les premières semaines de vie au cours d'une authentique AVB. Des signes plus spécifiques sont observés par la suite en répétant la biopsie hépatique mais le délai nécessaire à la réévaluation histologique pourrait retarder le rétablissement du flux biliaire et aggraver le pronostic de l'AVB^[74].

Enfin, un système d'évaluation histologique a été développé par *Biliary Atresia Research Consortium* (BARC) pour les cholestases néonatales. Il permet de diagnostiquer une AVB avec une meilleure sensibilité et a une valeur prédictive positive de l'ordre de 90,7 %. Néanmoins, la distinction entre une AVB et une autre cholestase comme le déficit en $\alpha 1$ antitrypsine reste impossible sans renseignements cliniques préalables^[75].

2.5.3.4. Cholangiographie :

Dans les cas où la VB semble normale à l'échographie, une cholangiographie est nécessaire pour vérifier la perméabilité des VB. Elle peut être réalisée par résonance magnétique (Bili-IRM ou MRCP : *magnetic resonance cholangiopancreatography*), par voie percutanée sous

contrôle échographique si la VB est accessible, par voie endoscopique (CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique), par voie laparoscopique et enfin par mini laparotomie.

4.3.4.3.1. Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (MRCP) :

Dans une Bili-IRM, l'intégralité de l'arbre biliaire normal incluant la confluence des VBEH n'est pas bien visible chez les nourrissons de moins de 3 mois^[76]. De ce fait, son utilisation pour exclure le diagnostic d'AVB est compromise dans cette tranche d'âge.

La performance diagnostique de la MRCP rapportée dans la littérature montre une précision de l'ordre de 82-98 % avec une excellente sensibilité de 90-100 % et une moindre spécificité de 77-96 %^[77]. La MRCP combinée à l'échographie pourrait avoir une meilleure performance que l'échographie seule dans le diagnostic d'AVB^[78].

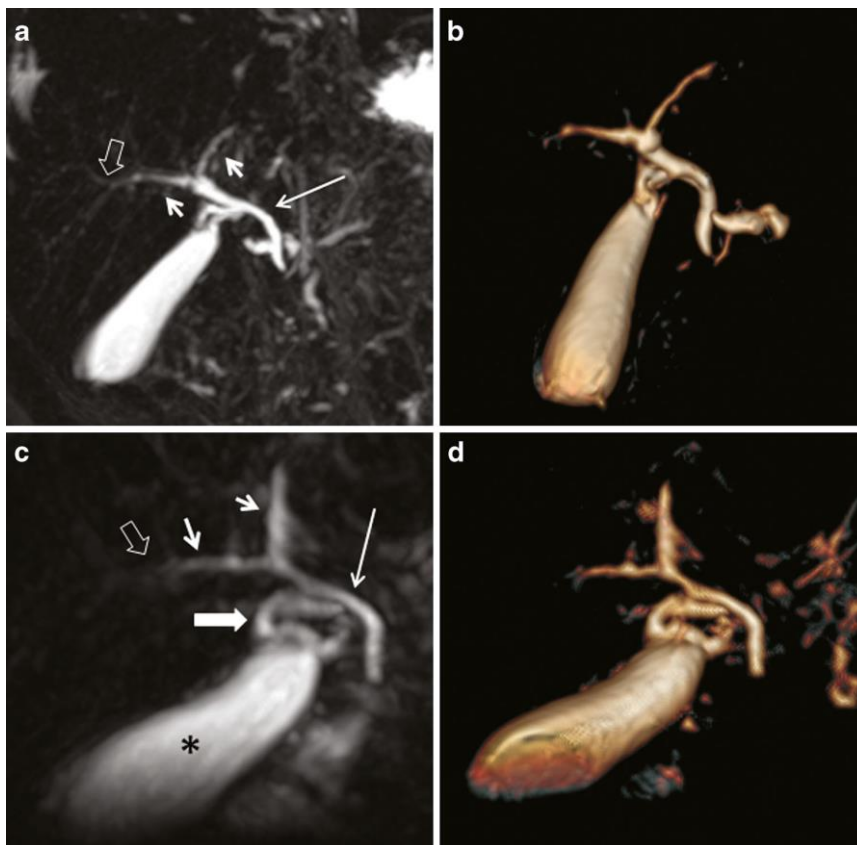


Figure 14 : Aspect normal de l'arbre biliaire à la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique^[77] : **A et B :** Garçon de 81 jours de vie. **C et D :** Garçon de 84 jours de vie. **Flèche longue :** VBP. **Flèche courte :** canal hépatique droit et gauche. **Flèche épaisse :** canal cystique. **Flèche transparente :** 2^{ème} ordre de canaux hépatiques biliaires. **Astérisque :** VB

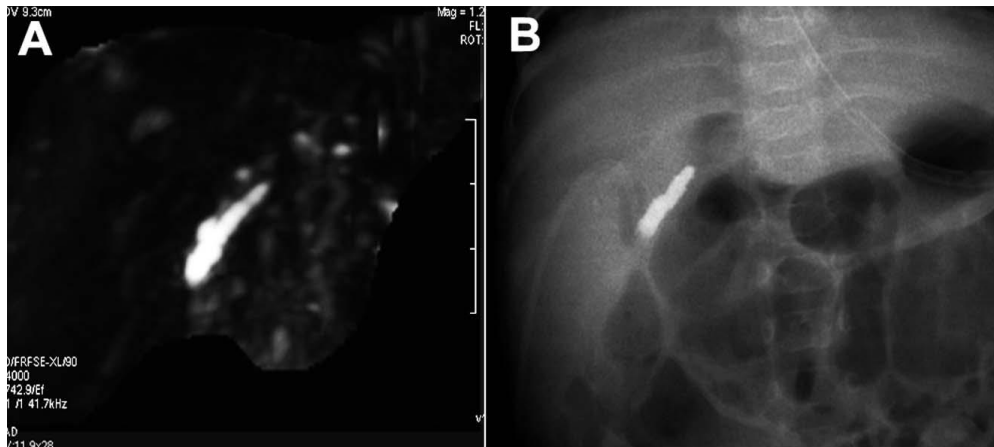


Figure 15 : Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique d'une fille de 76 jours de vie^[78] :

A : 3D-CPRM ne montrant pas de VBP et de canal hépatique commun

B : Cholangiographie per-opérateur confirmant le diagnostic d'AVB type III

4.3.4.3.2. Cholangiographie par voie laparoscopique :

Dans le cadre de l'évaluation d'une cholestase néonatale, la cholangiographie via laparoscopie est une technique à la fois simple, précise, et beaucoup moins invasive que la cholangiographie par minilaparotomie^[79].

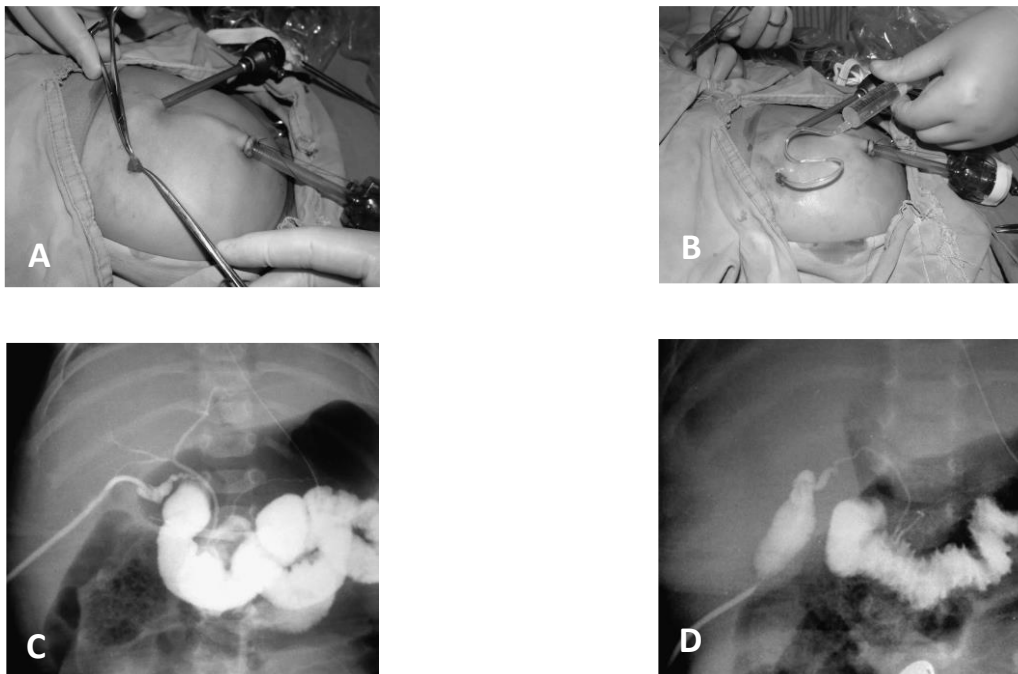


Figure 16 : Cholangiographie par voie laparoscopique^[79] :

A : Extériorisation du fond de la VB par le quadrant supérieur droit

B : Introduction du cathéter à travers la VB pour la cholangiographie

C : Visualisation des Voies biliaires intra et extra-hépatiques

D : Voies biliaires intra-hépatiques non visualisées

4.3.4.3.3. Cholangiographie percutanée avec guidage échographique :

Est une technique simple et efficace pouvant être utilisée pour l'exclusion précoce du diagnostic d'AVB en cas de signes échographiques évocateurs mais non concluants et à condition que la VB soit accessible. Elle pourrait également déterminer son type anatomique^[80,81].

4.3.4.3.4. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

Dans les cas douteux, la CPRE faite par une équipe expérimentée pourrait être proposée. La spécificité et la sensibilité de cette technique selon une équipe allemande est bonne avec une valeur prédictive positive (VPP) de 92,2 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,1 %^[82].

2.5.3.5. Bilan biologique :

Dans l'AVB, le bilan biochimique réalisé montre un syndrome de cholestase biologique avec hyperbilirubinémie totale et conjuguée, une élévation des GGT, des acides biliaires, des phosphatases alcalines (PAL) et parfois du cholestérol. Une cytolyse d'importance variable est associée^[1]. Ces signes biologiques manquent de spécificité et peuvent être observés dans les autres causes de cholestases néonatales (CN).

Le taux de GGT a le mérite d'avoir la meilleure valeur diagnostique, il est significativement plus élevé dans l'AVB que dans les autres causes de cholestases néonatales en particulier avant l'âge de 120 jours^[83,84].

2.5.4. Diagnostic positif d'AVB :

Au vu de sa fréquence parmi les causes de CN et le pronostic réservé d'un diagnostic et d'un traitement tardif, l'AVB est un diagnostic de priorité et toute CN doit être considéré comme une AVB jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic d'AVB peut être fortement suspecté dans la majorité des cas sur la clinique (décoloration totale des selles), les données de l'échographie hépatique (faite par un radiologue expérimenté) et après avoir éliminé rapidement les autres principales causes de CN^[8]. Dans ce cas, aucun autre examen paraclinique ne doit être réalisé et l'enfant doit être adressé à une équipe chirurgicale spécialisée dans les plus brefs délais.

La cholangiographie (par voie coelioscopique ou par minilaparotomie) n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique (selles partiellement décolorées, absence d'anomalies échographiques évocatrices) et doit être réalisée dans les plus brefs délais. La cholangiographie peropératoire

couplé à l'examen histologique du reliquat biliaire est actuellement l'examen de référence permettant de poser le diagnostic d'AVB^[2].

La spécificité limitée des autres examens paracliniques (scintigraphie hépatobiliaire, cholangiopancréato-IRM, cholangiographie percutanée ou par voie endoscopique rétrograde) limite leur place dans le diagnostic d'AVB^[2]. Leur réalisation ne doit en aucun cas retarder l'exploration et le traitement chirurgical.

La biopsie hépatique percutanée peut être indiquée à condition d'être réalisée à un âge idéal (pas trop précocement) et être lu par un anatomopathologiste expérimentée et bien orienté. Sa pratique ne doit en aucun cas retarder l'exploration et le traitement chirurgical d'une AVB. Elle permet par ailleurs de déterminer les autres causes de CN autre que l'AVB^[2].

2.5.5. Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels de l'AVB sont ceux pouvant s'accompagner d'une décoloration totale des selles ^[8,85]:

2.5.5.1. Cholestases intra-hépatiques :

- ❖ **Le syndrome d'Alagille :** c'est une maladie autosomique dominante multisystémique caractérisée par une paucité ductulaire. Le diagnostic est à évoquer devant l'association à des degrés variables d'une dysmorphie faciale (front bombé, visage triangulaire, rétromicrognathisme), d'un embryotoxon postérieur, de vertèbres en aile de papillon, d'une cardiopathie congénitale en particulier une sténose des branches périphériques de l'artère pulmonaire et d'une malformation rénale. La confirmation est génétique par la recherche d'une mutation du gène JAG1 (90 % des cas) ou NOTCH2 (5 % des cas). Le syndrome d'Alagille peut initialement mimer une AVB^[86]. La confusion entre les 2 entités est expliquée par le fait que la dysmorphie faciale peut être discrète ou absente en période néonatale ainsi que l'embryotoxon postérieur qui est difficile à rechercher à cet âge. De plus, la biopsie hépatique peut être non concluante en montrant plutôt des signes d'obstacle biliaire et non une paucité ductulaire qui peut apparaître par la suite. La recherche d'une mutation JAG1 doit donc être envisagée dans les cas douteux et en présence du moindre critère évocateur de ce syndrome et en particulier d'un souffle systolique (en absence même d'une sténose pulmonaire qui peut se développer très lentement) pour éviter une cure chirurgicale inutile^[86].

- ❖ **Le déficit en $\alpha 1$ antitrypsine** : est la cause la plus fréquente de cholestase CN d'origine héréditaire. Cette maladie autosomique récessive se manifeste dans 10 à 15 % des cas en période néonatale par une cholestase pouvant mimer une AVB^[2]. Les nouveau-nés de phénotype ZZ peuvent ne pas avoir une excrétion biliaire en scintigraphie^[2] et la biopsie hépatique peut montrer des signes d'obstacle biliaire^[75].
- ❖ **La mucoviscidose** peut se révéler rarement en période néonatale par un ictère cholestatique. La cholestase est due à une obstruction des voies biliaires par une bile anormale (syndrome de la bile épaisse) consécutive à un défaut de sécrétion du chlore par les cellules épithéliales des voies biliaires^[3]. Le diagnostic repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive confirmé par une recherche d'une mutation du gène CFTR. Le test de la sueur est difficilement réalisable en période néonatale du fait que les nouveau-nés peuvent ne pas produire assez de sueur^[2].

2.5.5.2. Cholestase extra-hépatiques en dehors de l'AVB où l'échographie montre une dilatation des voies biliaires :

- ❖ **Le kyste du cholédoque (KC)** : l'échographie permet souvent de différencier un KC d'une AVB étant donné que les voies biliaires sont typiquement dilatées ou kystiques et la VB est non atrésique dans le KC^[2]. Le KC peut par contre être difficilement distingué d'une AVB dans sa forme kystique (Cystic-BA). Des taux plus élevés de Bil T, de Bil C, d'acides biliaires totaux et de GGT et un kyste de petite taille à l'échographie (habituellement <2,5 cm) orientent plus vers une Cystic-BA qu'un KC^[87]. Si le doute persiste, une cholangiographie de préférence per-chirurgicale doit être effectuée dans les plus brefs délais pour distinguer entre les 2 entités dont le traitement et le pronostic sont différents.
- ❖ **La lithiase de la VBP et la perforation idiopathique des VBEH** sont très rares et le diagnostic est facilement orienté par l'échographie.

2.5.5.3. Autres diagnostics différentiels :

Le diagnostic d'une hépatite néonatale conséquence d'une infection anténatale d'origine virale (CMV, rubéole, herpes), bactérienne (syphilis) ou parasitaire (toxoplasmose) doit être posé avec prudence et l'AVB doit être préalablement éliminée.

Une attention particulière doit être portée à l'infection CMV qui est la plus commune des infections congénitales. Son diagnostic repose habituellement sur la sérologie (IgM anti-CMV),

la PCR sur sang périphérique et éventuellement sur biopsie hépatique. La sérologie et la PCR sur sang périphérique ne sont pas des marqueurs précis indiquant la présence du CMV au niveau du tissu hépatique et ne permettent donc pas de poser le diagnostic d'hépatite à CMV. De plus, la détection du CMV au niveau hépatique par PCR est fréquente au cours d'une cholestase néonatale liée ou non à une AVB^[88]. Enfin, les AVB associées à l'infection CMV ont été individualisées comme une forme clinique et pronostique particulière^[7].

2.6. TRAITEMENT DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

Le traitement de l'AVB est chirurgical et urgent. Il consiste en une hépato-porto-entérostomie (HPE) ou intervention de Kasai qui constitue le traitement de choix qui permet le rétablissement du flux biliaire et retarde ainsi la progression de la fibrose hépatique à condition d'être réalisé précocement par une équipe expérimentée. Une prise en charge médicale de la cholestase est associée en pré et en post-opératoire. La transplantation hépatique (TH) est indiquée par la suite en cas d'échec de rétablissement d'une cholérèse efficace ou ultérieurement devant une cirrhose hépatique évoluée et compliquée. La TH peut être indiquée dans certains cas (AVB de découverte tardive) en première intention.

2.6.1. Traitement chirurgical de l'AVB :

2.6.1.1. Kasai chirurgicale :

Décrite pour la première fois en 1959 par le chirurgien japonais Mario Kasai (Figure 17) comme le traitement chirurgical de choix de l'AVB^[10].



Figure 17 : Photo du chirurgien Morio Kasai

Technique du Kasai classique :

L'HPE selon Kasai comporte plusieurs temps^[8] (Figure 18) :

- ❖ **Premier temps exploratoire :** Après une courte incision sus-ombilicale droite : l'inspection confirme dans la majorité des cas le diagnostic d'AVB en retrouvant typiquement un foie cholestatique (vert), plus ou moins fibreux voire dur et une VB remplacée par un cordon fibreux (AVB de type III). En cas de VB perméable (de contenu acholique ou bilieux), une cholangiographie préopératoire est réalisée pour confirmer le diagnostic.
- ❖ **2^{ème} temps : exérèse du reliquat biliaire :** Une fois le diagnostic confirmé, l'incision est prolongée au-delà de la ligne médiane ce qui permettra de rechercher d'autres malformations associées (polysplénie, malrotation intestinale...). L'index de pression portale est mesuré après section de la veine ombilicale et sa repermabilisation jusqu'au récessus de Rex. Cet index est corrélé au degré de fibrose hépatique et pourrait avoir un intérêt pronostique^[89]. Après extériorisation du foie, la totalité du reliquat biliaire extra-hépatique incluant le cône fibreux est excisée en évitant l'usage de la coagulation au contact de la plaque hilaire pour respecter au mieux les canalicules biliaires.
- ❖ **3^{ème} temps anastomose bilio-digestive :** L'extrémité d'une anse jéjunale de 45 cm montée en Y et ouverte sur son bord antimésentérique est anastomosée par ventousage sur le pourtour de la plaque hilaire en remontant jusqu'au lit vésiculaire. Une biopsie hépatique est réalisée en fin d'intervention et envoyée avec le reliquat biliaire qui doit être accompagné d'un schéma explicatif afin de permettre une étude histologique étagée.
- ❖ **4^{ème} temps : fermeture sans drainage :** le drainage n'est pas recommandé en fin d'intervention pour éviter les adhérences post-opératoires sur le trajet du drain. La présence d'adhérences rend difficile la pratique ultérieure d'une TH, leur prévention est donc capitale et doit être une préoccupation à tous les stades de l'HPE^[9]. L'utilisation d'une membrane biorésorbable composée de hyaluronate de sodium et de carboxyméthylcellulose (type Seprafilm) apposée sur la face antérieure et inférieure du foie pourrait réduire le risque ultérieur d'occlusion sur bride comme c'est le cas d'autres laparotomies^[90].

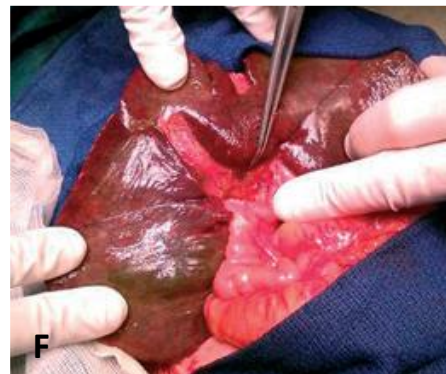
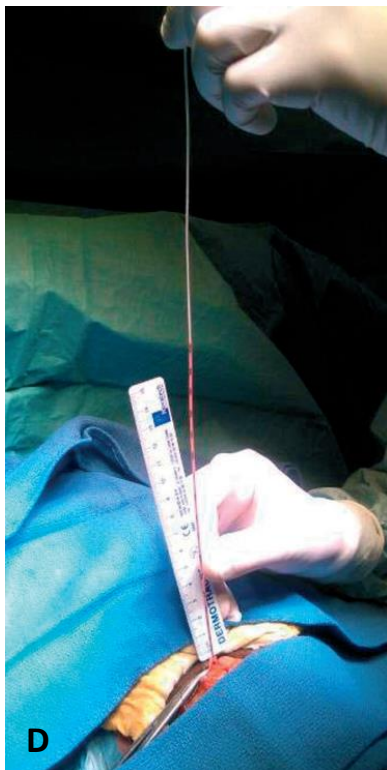
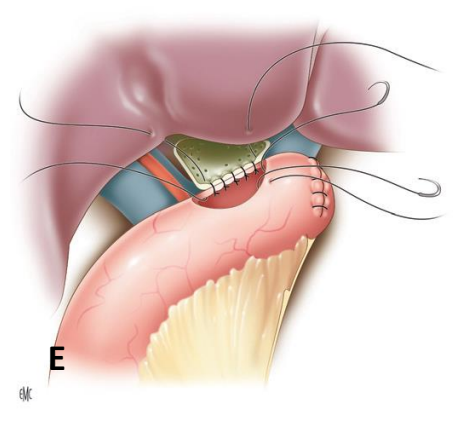
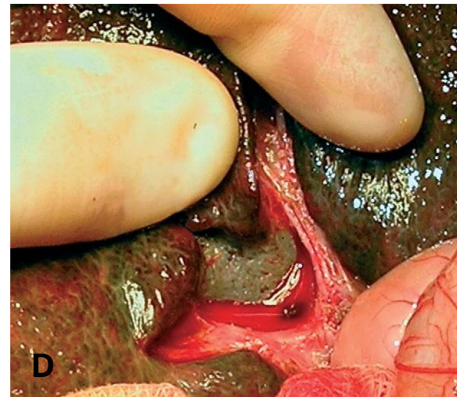
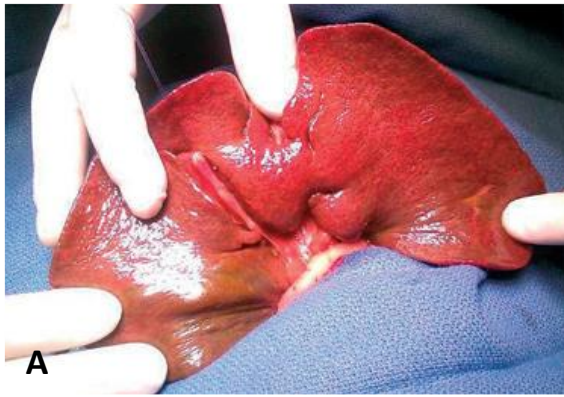


Figure 18 : Hépatoportointérostomie selon Kasai^[1,8] :

A : Premier temps exploratoire : foie cholestatique et fibreux et VB réduite à un cordon fibreux. **B :** Cholangiographie per-opératoire confirmant une AVB type III. **C :** Mesure de l'index de pression portale. **D :** vue de la plaque hilare après excision complète des VBEH. **E, F, G :** anastomose de l'extrémité de l'anse en Y

Variantes du Kasai ^[8,91] :

Plusieurs variantes techniques du Kasai étaient développées en fonction du type d'AVB :

- ❖ **Hépto-porto-cholécystostomie (HPC) ou Gallbladder kasai** en cas perméabilité de la VB, du canal cystique et du cholédoque (Type 3 de la classification française) vérifiée par cholangiographie peropératoire. L'anastomose est réalisée entre le pourtour de la plaque hilaire et le fond vésiculaire mobilisé au niveau du hile hépatique (Figure 19). Dans cette technique, le risque de cholangite post-opératoire est réduit du fait de l'absence de contact direct entre la plaque hilaire et l'intestin.

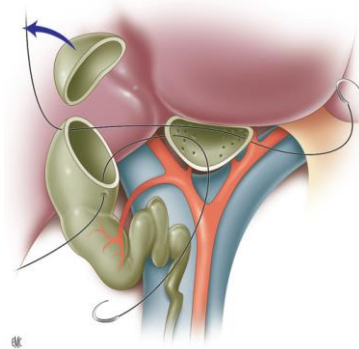


Figure 19 : Illustration de l'Hépto-porto-cholécystostomie^[8]

- ❖ **Kysto-entérostomie ou kysto-duodénostomie** pour les formes kystiques de l'AVB
- ❖ **Cholécysto-entérostomie ou hépatico-entérostomie** pour le type 1.
- ❖ D'autres variantes étaient rapportées : hépto-porto-appendico-jéjunostomie, porto-appendico-duodénostomie, hépatico-porto-jéjuno-duodénostomie, dissection portale avec drainage contrôlé suivi d'une HPE en cas de flux biliaire satisfaisant.

Kasai modifié : plusieurs modifications de l'intervention de Kasai sont décrites : extended Kasai, Hashimoto modification, Kobayashi modification, Suruga II (Figure 20) ... Ces techniques d'optimisation du Kasai classique sont en cours d'évaluation.

D'autres techniques additionnées au Kasai sont rapportées pour réduire le risque de cholangites post-opératoire : valves anti-reflux (Figure 20), technique de sawagushi, Kasai II operation ...

Les techniques les plus utilisées au Japon sont : le Kasai classique, Valves anti-reflux et Suruga II^[92].

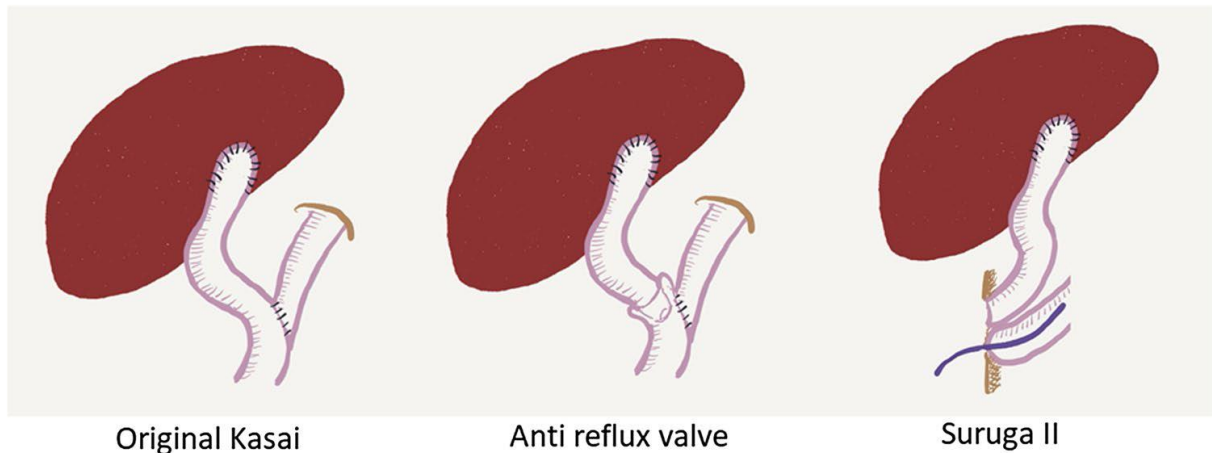


Figure 20 : Illustration des techniques du Kasai communément réalisées au Japon^[93]

2.6.1.2. Kasai laparoscopique et robotique :

La première HPE laparoscopique était réalisée en 2001 par Esteves et al. Une méta analyse récente^[93] a montré un résultat moins bon de l'HPE laparoscopique (taux de survie avec le foie natif et de survie globale) que celui de l'HPE chirurgicale. Le bénéfice de l'HPE laparoscopique en terme de réduction des adhérences post-opératoire n'a pas également été démontrée par la même méta-analyse. Une étude multicentrique japonaise^[94] avait trouvé un bénéfice du Kasai laparoscopique en terme de réduction des complications péri-opératoires (saignement, durée de drainage et de l'analgésie post-opératoire) sans modification du pronostic à court terme (taux de clairance de l'ictère et de survie avec le foie natif à une année post-Kasai).

2 Kasai ont été réalisés par voie robotique^[95] avec un temps opératoire d'environ 6 heures et une clairance post-opératoire de l'ictère.

2.6.1.3. Redo-Kasai :

Une révision chirurgicale du Kasai (Redo-Kasai) (qui consiste à retirer le tissu fibrosé du côté antérieur de l'anastomose empêchant le libre flux biliaire) est parfois pratiquée dans les cas où l'ictère réapparaît après un Kasai jugé réussi (échec secondaire souvent lié à une cholangite post-opératoire). Sa place actuelle dans l'aire de la transplantation hépatique est discutée^[96].

2.6.2. Traitement médical :

Dans l'attente et dans les suites de l'HPE, une prise en charge symptomatique de la cholestase est mise en route systématiquement. Des traitements adjuvants visant à augmenter la cholérèse

ou à diminuer les phénomènes inflammatoires au niveau des canaux biliaires intra-hépatiques et de la plaque hilare peuvent être proposés.

2.6.2.1. Prise en charge nutritionnelle de la cholestase :

La prise en charge nutritionnelle est capitale et doit être débutée dès qu'une cholestase est identifiée chez un nouveau-né ou un nourrisson pour prévenir et corriger une malnutrition.

Physiopathologie de la malnutrition au cours de la cholestase :

La malnutrition induite par la cholestase est plurifactorielle^[97,98] :

- Maldigestion des graisses par insuffisance en sels biliaires entraînant une stéatorrhée, une perte calorique intestinale, un déficit en vitamines liposolubles (ADEK) et en acides gras essentiels.
- Un état d'hypercatabolisme similaire à celui observé chez les nourrissons au stade final d'hépatopathies chroniques avec des anomalies du métabolisme des acides aminés (augmentation de l'oxydation des acides aminés ramifiés utilisés pour la néoglucogénèse entraînant une fonte musculaire, un état de sarcopénie et une dénutrition protéino-énergétique) et des hydrate de carbone (hyperinsulinisme, insulino-résistance, diminution du glycogène hépatique, diminution de l'oxydation du glycérol en phase post-absorptive, diminution de l'utilisation et du transport de glucose dans le muscle).
- Une carence d'apport liée à une anorexie fréquente, à des troubles digestifs (vomissements, nausées) et au régime alimentaire (mauvais goût des formules semi-élémentaires).
- Des Carences fréquentes en fer, zinc, sélénium, calcium.

L'atteinte osseuse (ostéodystrophie hépatique) observée au cours de la cholestase est également multifactorielle : déficit en vitamine D et en vitamine K, malnutrition, diminution de l'activité physique et modification hormonale. Une inflammation chronique avec une augmentation de l'expression de l'IL-4 paraît être également incriminée et pourrait expliquer la persistance de l'atteinte osseuse en post-Kasaï en dépit d'une restauration du flux biliaire et une absence des facteurs suscités^[99].

Apports recommandés : les apports recommandés^[97,98] sont les suivants :

- ❖ Au moins 130 % (jusqu'à 150-200 %) des apports caloriques recommandés pour l'âge (dont 40-60 % d'apport glucidique).
- ❖ 130 % -150 % des apports protidiques recommandés pour l'âge (plus de 3 g/kg/j d'acides aminés ramifiés).
- ❖ Les Lipides doivent représenter 30-50 % des apports caloriques totaux composés d'au moins 30 % de triglycérides à chaîne moyenne (TCM), (habituellement 50-70 % de l'apport lipidique total). Un apport minimal de 3 % d'acide linoléique et de 0,7 à 1 % d'acide α -linoléique doit être assuré.
- ❖ Une supplémentation en vitamines liposolubles est indispensable, les apports recommandés sont les suivants :
 - Vitamine A : 5000 UI /jour (< 10 kg), 10 000 UI/j (> 10 kg).
 - Vitamine E : 15-25 UI/kg/j.
 - Vitamine D : cholécalciférol : 2000-5000 UI UI/j.
 - Vitamine K : 2-5 mg/j.
- ❖ L'apport en calcium et en fer est similaire que pour un nourrisson normal.
- ❖ L'apport en sodium est de 1 à 2 meq/kg/j et peut être réduit en cas de rétention hydrosodée.
- ❖ L'apport en potassium est de l'ordre de 2 meq/kg/j.

Modalités pratiques :

- ❖ **Voie d'alimentation :** l'alimentation orale est à privilégier en premier lieu et à préserver. L'alimentation par voie entérale est indiquée si l'alimentation orale est insuffisante pour assurer l'apport calorique. Le recours à l'alimentation parentérale doit rester exceptionnel mais représente parfois la seule alternative en cas d'échec ou de non tolérance de l'alimentation entérale notamment en préparation à la transplantation hépatique^[100].
- ❖ **Formules utilisées :** les formules semi-élémentaires (type hydrolysats de protéines du lait de vache) contiennent plus de TCM (environ 30 % des lipides totaux) que les lait infantiles standards et peuvent donc être utilisés en cas de cholestase. Elles peuvent être enrichies en polymère de glucose (type Dextrine maltose) et en huile de TCM en surveillant la tolérance digestive (risque de diarrhée osmotique). L'apport global en TCM ne doit pas dépasser 80 % des lipides (risque de déficit en acides gras essentiels et de limitation du gain pondéral)^[98]. L'utilisation des formules semi-élémentaires enrichies paraît aussi efficace par voie orale qu'entérale^[101]. Des formules enrichies à la

fois en polysaccharides, en TCM et en acides aminés ramifiés existent (formule type Heparon Junior) et permettent un apport nutritionnel plus optimal.

❖ **Administration des vitamines** : l'apport en vitamines ADEK peut se faire par voie intramusculaire (IM) ou orale, les doses préconisées sont les suivantes^[97] :

- **Vitamine K**
 - Per os : vitamine K1 : 10 mg/15 j
 - IM : vitamine K 1 : 10 mg/15 j
- **Vitamine A** : 50 000 UI /mois en IM.
- **Vitamine E** :
 - Per os (tocofersolan : Vedrop) : 0,35 ml/kg/j
 - IM (Alpha-Tocopherol) : 10 mg/kg (max : 200 mg) /15 j.
- **Vitamine D** :
 - Per os (25-OH-vitamine D) : 5-7 µg/kg/j (200-280 UI/kg/j)
 - IM (25-OH-Vitamine D3) : 5 mg (200 000 UI) / 3 mois

L'administration simultanée des vitamines liposolubles améliore leur absorption. Un monitoring du taux sérique des vitamines A, D, E et de l'INR est indispensable (chaque 3 à 6 mois) afin de mieux adapter leur apport et d'éviter des situations de surdosage (notamment pour la vitamine A)^[98].

Evaluation de l'état nutritionnel :

Est basée principalement sur la mesure des paramètres anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien), la mesure du périmètre brachial et du plis cutané tricipital ainsi que sur les paramètres dérivés : rapport périmètre brachial/périmètre crânien (normal > 0,35), rapport poids/âge, rapport poids/taille, indice de corpulence, Z-score de ces paramètres^[97]. La présence d'ascite ou d'œdème (situation de rétention hydrosodée) rend difficile l'appréciation de ces paramètres. La fréquence de l'évaluation varie en fonction de l'état nutritionnel (de 2 semaines à 3 mois)^[98].

2.6.2.2. Traitements adjuvants

Diverses médications sont proposées comme traitement adjuvant dans les suites de l'HPE (corticoïdes, antibioprofylaxie, acide ursodésoxycholique...). En dépit de leur utilisation assez large, aucun de ces traitements n'a fait encore la preuve de son efficacité^[102].

❖ Acide ursodésoxycholique :

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un acide biliaire présent naturellement dans la bile et représente 1 à 4 % de l'ensemble des acides biliaires (AB). Il est largement utilisé en post-kasai^[103]. Son effet cholérétique est suggéré sur une relation inverse documentée entre une augmentation de la concentration d'AUDC et une diminution des AB endogènes (toxiques)^[104]. Les doses utilisées sont de l'ordre de 10-30 mg/kg/j.

❖ Antibioprophylaxie :

La cholangite est une sérieuse complication post-HPE et la fréquence de sa survenue est élevée (40 à 90 % des AVB)^[104]. L'utilisation des antibiotiques à visée préventive est très répandue et divers antibiotiques sont utilisés : Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, Néomycine, Ampicilline, Céphalosporine, Ciprofloxacine... Et la durée de l'antibioprophylaxie est très variable également (1 à 72 mois)^[105]. Une revue systématique récente^[105] a conclu que le bénéfice de l'antibioprophylaxie dans la prévention des cholangites n'a pas été bien étudié et que d'autres études prospectives sont indispensables. Dans une étude allemande récente^[106], la majorité des germes identifiés par prélèvement per-Kasai de l'anse intestinale à anastomoser étaient sensibles à l'antibiothérapie préventive préconisée dans les suites du Kasai et l'incidence des cholangites était plus importante (55,6 %) dans le groupe stérile (pas de germes retrouvés) que dans le groupe où des germes Gram positifs et Gram négatifs étaient identifiés (23,5 %). Cette étude n'encourage pas la prolongation de l'antibioprophylaxie dans les suites du Kasai.

❖ Corticothérapie :

L'utilisation des corticoïdes comme traitement adjuvant en post-HPE est très ancienne. Elle était proposée par Morio Kasai lui-même chez les nourrissons présentant une cholangite post-opératoire seule indication jusqu'aux années 80^[107]. L'effet bénéfique des corticoïdes n'a pas encore été bien élucidé et les études réalisées évoquent 2 principaux modes d'action : un effet cholérétique avec une augmentation du flux biliaire post-HPE et un effet anti-inflammatoire au niveau hépatique et au niveau local anastomotique^[107]. Leur utilisation est devenue assez large à des doses et des durées très variables. Au Japon, la majorité des chirurgiens pédiatres utilisent les corticoïdes en post-kasai^[108]. Plus de la moitié (58 %) des centres européens utilisent les corticoïdes à forte dose (prédnisolone : 1 à 2 mg/kg/j) précédé ou non de Méthylprédnisolone : 3 à 5 mg/kg/j) avec dégression progressive sur une durée totale moyenne de 13 semaines^[103].

Dans un essai clinique randomisé « The START randomized clinical trial^[109] » mené par ChiLDREN, une corticothérapie à forte dose (4 mg/kg/j de méthylprédnisolone pendant 2 semaines suivie de 2 mg/kg/j de Prédnisone pendant 2 semaine et d'une dégression progressive

sur 9 semaines) était utilisée dans 70 cas d'AVB contre placebo (70 autres cas d'AVB). Le taux de clairance de l'ictère à 6 mois post-Kasaï n'était pas statistiquement significatif (61,4 % contre 54,3 %) entre les 2 groupes avec un risque de complications précoces plus important dans le groupe traité par les corticoïdes. Le taux de survie avec le foie natif à 24 mois post-Kasaï n'était pas également différent entre les 2 groupes (58,7 % contre 59,4 %).

Enfin, une revue systématique^[110] de l'usage des corticoïdes en post-HPE publiée dans la revue de Cochrane a conclu à un manque de preuve d'efficacité à court et à long terme.

L'association des corticoïdes et de l'AUDC pourrait améliorer la clairance de l'ictère en post-HPE selon une méta-analyse récente^[111].

❖ Autres traitements adjuvants :

- **Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV):** une diminution de l'inflammation médiée par les TH1 (CD4+) et de l'obstruction biliaire était observée dans un modèle expérimental murin recevant de fortes doses d'Ig IV suggérant un éventuel effet bénéfique dans l'AVB^[112]. Une récente étude prospective multicentrique (phase I/IIA)^[113] conduite chez 89 cas d'AVB en utilisant une dose de 1 g/kg à J3-5, J30, J60 post-HPE n'a trouvé aucun bénéfice des Ig IV en terme de clairance de l'ictère à 3 mois, 6 mois et 12 mois post-HPE ou de survie avec le foie natif à 12 mois post-HPE.
- **Thérapie antiviral :** l'utilisation d'antiviraux type Ganciclovir et de son dérivé oral (Valganciclovir) a été évaluée dans les cas d'AVB associée à l'infection CMV (AVB-CMV-IgM +) et semble prometteuse^[114].
- **Nouvelles thérapeutiques en cours d'expérimentation**^[35,104] :
 - ➔ Analogues des acides biliaires : acide norursodéoxycholique, acide obeticholique (et autres agonistes du Farnesoid X Receptor « FXR »).
 - ➔ Agents diminuant la rétention hépatique en acides biliaires : inhibiteurs de la réabsorption iléale des AB (ASBT inhibitors), inhibiteurs du transporteur responsable de l'absorption hépatique des AB à partir du sang portal comme les inhibiteurs du NTCP (sodium/taurocholate cotransporting polypeptide) type Myrcludex B et les agents séquestrant les AB (cholestyramine or colesevelam).
 - ➔ Agents anti-fibrosiques hépatiques : Cenicriviroc, Pirfenidone, Nintedanib, PPAR agonists (Fenofibrate, Pioglitazone, Seladelpar).

- Agents anti-inflammatoires et immunosuppresseurs : agents immunomodulateurs monoclonaux (anti-TNF, IL-2, IL-6, IL-17A), inhibiteurs de la Kinase (Tofacitinib, Ibrutinib).
- Autres médicaments : Herbes médicinales chinoises et japonaises (mixture type Inchinko-to), Colchicine, phénobarbitone et ses dérivés.

2.7. EVOLUTION ET PRONOSTIC DES ATRESIES DES VOIES BILIAIRES :

L'intervention de Kasai a indiscutablement modifié le pronostic des nouveau-nés et nourrissons atteints d'AVB. Elle reste par contre un traitement palliatif et ne permet pas de guérir l'AVB. 2 situations principales sont observées^[115] :

- Rétablissement du flux biliaire qui permet de ralentir notablement ou de stopper l'évolution de la cirrhose. La greffe hépatique reste par contre indispensable à long terme.
- Echec du rétablissement du flux biliaire ou non réalisation du Kasai (chez des nourrissons diagnostiqués très tardivement) : la greffe hépatique est alors nécessaire dans les premières années de vie.

2.7.1. Clairance de l'ictère :

La recoloration des selles en cas d'HPE techniquement satisfaisante est rapide mais le délai peut aller jusqu'à 10 à 14 jours post-HPE^[15]. Le rétablissement du flux biliaire s'observe chez environ 75 % des cas^[15,116]. La régression de l'ictère est par contre beaucoup plus lente et peut prendre quelques semaines à plusieurs mois. Le succès du Kasai est habituellement apprécié sur la clairance de l'ictère (CI) définie par une normalisation du taux de bilirubine totale (TBT) à moins de 6 mois post-kasai^[1] (taux inférieur < 2 mg/dl ou 20 µmol/l). La clairance de l'ictère peut être très tardive et obtenue après cet intervalle classique de 6 mois^[117].

A l'inverse, une clairance plus précoce à moins de 3 mois post-HPE semble être un meilleur indicateur du succès du Kasai^[118,119].

Le taux de clairance de l'ictère (TCI) rapporté dans les larges séries d'AVB est assez variable : 38,8 % en France^[120] ; 64 % dans les pays scandinaves (Finlande, Danemark, suède, Norvège)^[121] ; 55% au Royaume-Uni^[122] ; 62,95 % au Japon (registre japonais d'AVB)^[12] ; 50 % au Etats-Unis d'Amérique^[118] et 60,8 % au Taiwan à l'ère du dépistage^[123].

Le TCI est également très variable d'un centre à un autre : 72,3 % dans un centre sud-coréen^[124] ; 36,7 % dans un centre spécialisé à New Delhi ^[125] ; 44 % dans un centre malaysien^[126] et 33 % dans un centre spécialisé à Riyad en Arabie Saoudite^[127].

Echec du drainage :

En dépit d'une technique satisfaisante, un échec de rétablissement du flux biliaire est constaté chez environ 25 % des nourrissons opérés^[15,116,128] qui ont une décoloration persistante ou une recoloration assez transitoire des selles. Les cholangites ascendantes sont une cause fréquente d'échec secondaire du drainage biliaire.

2.7.2. Complications à court terme :

Les complications les plus fréquentes des AVB sont les cholangites ascendantes, la dénutrition et l'hypertension portale^[1].

2.7.2.1. Cholangites ascendantes :

C'est une complication à la fois fréquente et spécifique de l'HPE liée à une communication directe entre l'intestin et les VBIH dystrophiques siège d'une stase biliaire.

❖ Pathogénie des cholangites post-Kasai :

Une réduction du drainage lymphatique au niveau de la plaque hilare ; une infection de la veine porte ; un flux biliaire diminué, peu hydraté ou de volume insuffisant ; une infection bactérienne ascendante depuis le conduit bilio-entérique et enfin un arbre biliaire partiellement obstrué sont les principaux facteurs longtemps évoqués à l'origine des cholangites post-kasai^[129]. D'autres hypothèses se sont émergées :

- **Translocation du microbiote intestinal :** une infection ascendante depuis le conduit bilio-entérique est causée par une multitude de germes qui font partie de la flore intestinale : *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae*, *acinetobacter baumannii* et *salmonella typhi*... La montée précoce des bactéries au niveau hépatique en post-HPE est facilitée par la cholestase. La prolifération bactérienne au niveau hépatique après la reconstruction post-HPE des canicules biliaires est significativement corrélée à la surmultiplication bactérienne au niveau de l'anastomose et est associée à une détérioration de la fonction hépatique et à une leucocytose^[129].
- **Une éventuelle lithiase hépatique** siégeant tout particulièrement au niveau des cavités biliaires développées en post-HPE était évoquée par Tainaka et Col^[130] retrouvant 8 cas d'AVB parmi 15 (55 %) ayant des calculs intra-hépatiques en analysant le foie disséqué en post-transplantation. 88 % (7 cas parmi 8) avaient une histoire de cholangite ascendante.

- **Une dilatation kystique des VBIH** est également évoqué comme facteur favorisant comme c'est le cas avec la maladie de Caroli^[129].
- **Une augmentation de la pression intraluminaire intestinale** était également évoquée devant la survenue d'épisode de cholangite quelques jours après un iléus rapportée dans 2 cas d'AVB^[131].
- **Un drainage biliaire partiel** est reconnu comme étant un facteur favorisant la survenue de cholangite^[131].
- **Un écart dans la coaptation épithéliale entre de la muqueuse de l'anse jéjunale anastomosée et l'épithélium des VBIH et un éventuel effet de la motilité intestinale** sont évoquées également^[129].

D'autres facteurs favorisant la survenue de cholangites ou leur récurrence sont actuellement évoquées : un état de dénutrition en pré-HPE^[132] ; la présence de cavités biliaires intra-hépatique (bilomes)^[133] ; la présence d'une hypertension portale (HTP) et certains facteurs raciaux et environnementaux (race noire ou asiatique, absence de couverture sociale)^[134].

❖ **Incidence des cholangites :**

Cette complication est assez fréquente avec une incidence globale très élevée de l'ordre de 40 à 93 % et une survenue précoce majoritairement dans la première année post-HPE (cholangites précoces)^[129,134-136].

Dans le registre japonais d'AVB (JBAR), le taux de cholangites parmi 2913 cas d'AVB opéré entre 1989 et 2015 (2190 Kasai classique, 590 valve anti-reflux et 161 Suruga II) était respectivement de 42 %, 34 % et 45 % pour chaque procédure^[92]. Le taux varie significativement en fonction de la longueur de l'anse montée en Y (45 % contre 40 % pour une longueur respective de moins de 40 cm et de plus de 40 cm).

❖ **Tableau clinique et critères diagnostiques :**

La cholangite se manifeste typiquement par une décoloration secondaire des selles avec une aggravation de l'ictère et une cholestase biologique associée à un syndrome infectieux (fièvre aiguë avec syndrome inflammatoire biologique). L'infection peut être sévère (tableau de sepsis) et mettre en jeu le pronostic vital^[8].

La définition d'un cas de cholangite n'est jusqu'à l'heure actuelle pas claire et va du tableau complet (triade de Charcot associant fièvre, douleurs abdominales et ictère) au cas

d'aggravation strictement isolée de la cholestase^[137]. Les critères de Tokyo 2018 peuvent être utilisés pour définir les cas confirmés ou suspects de cholangites^[102,138] :

- Une cholangite aiguë confirmée est définie par une fièvre ($T > 38\text{ °C}$) depuis 24 heures avec ou sans hémoculture positive sans autre cause infectieuse identifiée avec syndrome inflammatoire biologique (augmentation de la CRP et des globules blancs) et une augmentation du TBT.
- Une cholangite suspectée est définie par une augmentation aiguë du TBT avec changement de la coloration des selles avec ou sans fièvre avec ou sans syndrome inflammatoire biologique sans aucune évidence d'une infection extra-hépatique et ou d'une étiologie échographique (ex : lithiase).

La confirmation d'une cholangite peut être obtenue par la pratique systématique d'une hémoculture mettant en évidence le germe responsable mais son taux de positivité reste faible ($< 50\%$)^[139] ou par biopsie hépatique qui est assez invasive^[129]. Enfin, l'USBA (*urinary sulfated bile acids*) était évoqué comme un marqueur précoce et non invasif d'une cholangite en post-HPE^[140].

❖ **Traitement des cholangites :**

Il repose sur une antibiothérapie probabiliste parentérale qui doit être instaurée dès la suspicion du diagnostic et doit couvrir les bacilles gram négatifs, les entérocoques et les anaérobies. Divers antibiotiques sont utilisés : céphalosporines de 3^{ème} génération (cefotaxime, ceftriaxone), métronidazole, aminosides (amikacin, gentamycine) habituellement en première intention^[8], Piperacilline / Tazobactam, Ciprofloxacine, vancomycine, Meropenème en seconde intention^[102,106]. Les corticoïdes peuvent être proposées en associations dans les cas réfractaires^[129].

❖ **Prévention des cholangites en post-HPE :**

Une cause chirurgicale doit être suspectée et corrigée en cas de cholangite récidivantes ou tardives : anse en Y trop courte, occlusion de l'anse Y et cavités biliaires intrahépatiques (bilomes)^[8]. L'exploration fait appel à l'échographie hépatique, à la scintigraphie hépatobiliaire mais surtout à la bili-IRM^[129].

Pour diminuer le risque de survenue des cholangites et leur récurrence, des additions ou des modifications du Kasai classique ont été proposées (valves anti-reflux notamment) sans

efficacité notable^[91,129]. Seule une longueur suffisante de l'anse en Y était associée à un risque moindre de cholangites^[92].

L'intérêt de l'antibiothérapie et de la corticothérapie en prévention primaire a été précédemment discuté.

L'action préventive des probiotiques (*Lactobacillus casei rhamnosus*) a été également évaluée^[141].

2.7.2.2. La dénutrition :

La dénutrition est une complication fréquente des hépatopathies cholestatiques de l'enfant^[98]. Le retentissement sur la croissance est plus important dans l'AVB et l'intervention du Kasai permet une fois le flux biliaire rétabli d'améliorer significativement le statut nutritionnel des enfants opérés^[142-145].

2.7.2.3. Déficit en vitamines solubles :

Le déficit en vitamines liposolubles (VLS) est une complication assez fréquente des cholestases de l'enfant avec une incidence pouvant aller jusqu'à 20-30 %^[146]. Ce déficit est également assez commun chez les enfants atteints d'AVB et peut persister après restauration du flux biliaire^[147]. Enfin, le taux des vitamines peut être inversement corrélé avec celui de bilirubine totale en post-Kasai^[148].

2.7.2.4. Ostéodystrophie hépatique :

Le développement d'une ostéodystrophie hépatique est fréquent dans les cholestases du nourrisson et peut survenir tôt dès les premiers mois de vie^[98]. L'ostéodystrophie hépatique est également fréquente dans l'AVB et se voit à court et à long terme^[99,149,150]. Okada avait rapporté 2 cas d'AVB compliqués très précocement de fracture l'un à l'âge de 6 mois (fracture de l'extrémité distale du fémur survenant en pré-Kasai) et l'autre à l'âge de 3 mois (fracture de l'extrémité distale du fémur survenant 1 mois post-Kasai)^[150].

2.7.2.5. L'hypertension portale :

L'hypertension portale (HTP) est une complication classique de l'AVB, ses principales conséquences sont : l'ascite, la splénomégalie et le développement de varices et d'autres shunts porto-systémiques. L'élévation de la pression portale est assez précoce dans l'AVB et la présence de l'HTP au moment même de l'HPE est démontrée^[151]. La fréquence de développement des complications de l'HTP dépend de la restauration du flux biliaire avec une

rapide progression en cas d'échec du Kasai. L'aggravation progressive de la cirrhose et de l'HTP se voit également en cas de succès du Kasai avec clairance de l'ictère^[151].

❖ **Niveau de pression portale :**

La mesure de la pression portale est rarement pratiquée et il n'existe pas de normes propres à l'enfant (valeur limite de définition chez l'adulte de 10 mmHg). Les valeurs rapportées dans l'AVB au moment de l'HPE varient selon les centres : Kasai rapportait des valeurs allant de 11 à 29 mmHg (> 15 mmHg dans plus de 67,8 % des cas)^[152], Duché : 5 à 35 avec une médiane de 15 mmHg^[89] et Shalaby : 3 à 26 mmHg (médiane de 9 mmHg)^[153].

❖ **Complications de l'hypertension portale :**

• **Développement des Varices :**

➔ **Fréquence et localisation :**

Les localisations les plus fréquentes des varices sont : l'œsophage, l'estomac, l'anse en Y et le rectum. Le développement à court terme des varices œsophagiennes (VO) / varices oesogastriques (VOG) dépend essentiellement du succès de l'HPE.

Le développement des VO est plus précoce et la récurrence après éradication est plus fréquente en cas d'échec du Kasai selon les données d'une étude monocentrique finlandaise^[154].

Plus de 50 % des nourrissons atteints d'AVB développent des varices (œsogastriques et ou gastriques) avant l'âge de 2 ans selon une étude française évaluant la valeur pronostique de l'endoscopie digestive haute chez 139 cas d'AVB à haut risque de développement précoce de varices et de saignement^[155].

La fréquence du saignement variqueux est évaluée dans une étude hollandaise^[156] : près d'un quart des nourrissons présentaient un saignement et la majorité de ces nourrissons étaient âgés de moins d'un an, en échec du Kasai et mis en liste d'attente d'une TH.

➔ **Paramètres non invasifs prédictifs du développement de varices et du risque hémorragique :**

Plusieurs paramètres cliniques, biologiques et échographiques sont utilisés pour prédire le risque de saignement (VO de grade ≥ 2) au cours d'une cirrhose et guider ainsi le rythme de surveillance endoscopique : présence de splénomégalie, taux de plaquettes et d'hémoglobine, albuminémie, bilirubinémie totale, taux des ASAT, ALAT et GGT, taille échographique de la rate et taux d'élargissement annuel de la rate^[157]. Des indices calculés étaient développés pour mieux prédire ce risque :

- **APRi (ASAT–platelet ratio index)** = ASAT/limite supérieure normale pour l'âge / Taux de plaquettes ($10^9/l$) x 100.
- **SSAZ (spleen size z score)** = taille de la rate (cm) – moyenne de taille de rate de la population /Déviation standard de la population
- **P/SSAZ** = Taux de plaquettes ($10^9/l$) /SSAZ
- **HART (hepatic artery resistance index)** = Peak systolic velocity (cm/s) – [end diastolic velocity (cm/s) / Peak systolic velocity (cm/s)]
- **CPR (clinical prediction rule)** = $[0,75 \times \text{taux de plaquettes } (10^9/l) / \text{SSAZ} + 5] + 2,5 \times \text{albuminémie (g/dl)}$.

Isted et col ont proposé un nouvel indice dans une étude évaluant la performance de ces indices dans la prédiction du risque de saignement chez l'enfant atteint d'AVB (présence de VO grade ≥ 2 ou de saignement variqueux)^[158] : le **VPR (Varices prediction rule)** = Albuminémie (g/dl) x taux de plaquettes ($10^9/l$) /1000. Une valeur de VPR à 6 mois post-Kasai $\leq 7,2$ avait une VPP de 45 % et une VPN de 95 % (sensibilité de 86 % et une spécificité de 71 %).

Selon une autre étude menée au Singapour, un VPR ≤ 3 et un taux de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ étaient des marqueurs non invasifs efficaces dans la prédiction du premier épisode de saignement variqueux^[157].

L'élasticité splénique et hépatique évaluées par la méthode ARFI (acoustic radiation force impulse) étaient considérés comme des marqueurs non invasifs efficaces de la présence d'une fibrose hépatique mais également de la prédiction de VO : sensibilité de 100 %, spécificité de 84,6 %, précision de 87,5 % et une AUC (Area under the curve) de 0,92 lorsque les 2 élasticités étaient combinés selon une étude japonaise monocentrique^[159].

L'évaluation par élastographie transpariétale de l'élasticité splénique et hépatique par une autre méthode (Fibroscan) était comparée aux autres indices (APRi, VPR) dans la prédiction de la présence de VO chez les enfants atteints d'AVB dans une récente étude monocentrique thaïlandaise^[160] : l'élasticité splénique (avec un seuil de 28,9 KPa) était un meilleur indicateur avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 87 %. Sa spécificité montait encore plus (93 %) lorsqu'elle était couplée à l'élasticité hépatique.

La performance de ces indices pour guider la pratique de la première fibroscopie digestive haute à visée préventive en post-HPE reste limitée notamment en cas d'échec du Kasai^[161].

→ Prophylaxie primaire et secondaire :

Contrairement à l'adulte, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus pour le traitement prophylactique primaire et secondaire de l'hémorragie digestive causée par les varices œsophagiennes et ou gastriques chez l'enfant présentant une HTP notamment en pré-transplantation hépatique^[162]. Les différentes thérapeutiques utilisées sont les bêtabloquants non cardio-sélectifs, l'endoscopie interventionnelle (sclérothérapie ou ligature), les shunts porto-systémiques et la transplantation hépatique.

Le choix du moyen thérapeutique dans l'AVB dépend principalement de l'échec ou de la réussite du Kasai^[162]:

- En échec du rétablissement du flux biliaire, la TH est proposée en prophylaxie primaire et la sclérothérapie, la ligature (choix fonction du poids et l'âge de l'enfant) ou la TH en prophylaxie secondaire.
- En cas de rétablissement du flux biliaire : l'intérêt de la prophylaxie primaire reste discutée et la ligature, les shunts porto-systémiques et la TH sont indiqués en prophylaxie secondaire.

L'utilisation des bêtabloquants non sélectifs (type Propranolol) en prophylaxie chez les enfants présentant une HTP est très controversée. Le principal facteur limitant leur utilisation est la grande variabilité de la fréquence cardiaque de base avec l'âge (avec comme objectif principal des bêtabloquant une baisse de 25 % de la fréquence de base)^[162,163].

L'endoscopie digestive interventionnelle est efficace et bien tolérée en prophylaxie primaire ou secondaire dans la diminution du risque de saignement variqueux^[164]. Un âge de 6 mois était suggéré comme âge limite au-dessous duquel, la prophylaxie primaire paraît non indispensable^[165].

Les shunts porto-systémiques sont plutôt indiqués à long terme en cas de succès du Kasai et pourraient retarder l'âge de réalisation de la TH^[166].

• Ascite :

Cette complication signe la progression de la cirrhose. Elle s'accompagne souvent d'une hypoalbuminémie. Elle peut être classée en fonction de son abondance en 3 grades^[167] :

- Grade 1 : ascite légère détectable seulement par l'échographie abdominale.

- Grade 2 : ascite modérée se manifestant par une distension modérée et symétrique de l'abdomen.
- Grade 3 : ascite de grande abondance entraînant une distension marquée de l'abdomen.

L'incidence de cette complication est variable et augmente significativement en cas d'échec du Kasai^[117,118]. La présence de l'ascite augmente également le risque de mortalité^[168].

Les conséquences de l'ascite sont liées d'une part à son volume (gêne respiratoire, vomissements, anorexie et aggravation de la dénutrition) et d'autre part au risque d'infection (infection du liquide d'ascite) complication assez sérieuse pouvant entraîner un sepsis, une encéphalopathie hépatique et une insuffisance rénale avec un haut risque de mortalité.

Le traitement de l'ascite repose sur la restriction sodée, les diurétiques de type Spironolactone à une dose initiale de 3 mg/kg/j (ou 5 mg/kg 1 jour sur 2) qui sera augmentée sous surveillance du bilan rénal en fonction de la réponse clinique, éventuellement associé en cas d'inefficacité à des perfusions d'Albumine (1 g/kg par perfusion) et au furosémide (0,5 à 2 mg/kg/j). Les ponctions évacuatrices doivent être évitées (risque de nécrose ischémique du foie et de syndrome hépatorénal) sauf en cas de dyspnée menaçante^[8,97,169]. Le traitement de l'infection d'ascite est urgent et repose sur une antibiothérapie parentérale (habituellement une céphalosporine de 3^{ème} génération type Céfotaxime) adaptée en fonction du germe identifié (souvent des entérobactéries)^[97].

- **Le syndrome hépto-pulmonaire et l'hypertension porto-pulmonaire :**

Sont des complications plus rares et plus tardives de l'HTP compliquant une AVB et représentent des indications formelles à la transplantation hépatique^[170]. Le syndrome hépto-pulmonaire peut parfois compliquer assez précocement une AVB selon une étude japonaise rétrospective (survenue précoce dès l'âge de 1 an dans 2 cas)^[171].

2.7.2.6. Prurit :

Le prurit est une complication classique des hépatopathies cholestatiques du nourrisson et de l'enfant. A côté du syndrome d'Alagille et des cholestases intra-hépatiques familiales progressives (PFIC), l'AVB est reconnue comme étant une des cholestases les plus prurigineuses^[172]. L'incidence de cette complication à court terme chez les nourrissons atteints d'AVB n'est pas connue.

2.7.2.7. Les complications péri-opératoires :

Les principales complications péri-opératoires (30 jours post-Kasaï) sont : la hernie ombilicale et du site opératoire, l'abcès pariétal, l'hémorragie, la cholangite et les complications intestinales^[137]. On peut les diviser en 2 catégories : complications médicales et chirurgicales. La fréquence de survenue des complications péri-opératoires est variable allant de 15 à 60 %^[173-175].

❖ **Complications médicales :**

- **Les cholangites ascendantes :**

Sont sans le moindre doute la complication médicale la plus fréquemment observée précocement en post-Kasaï. Elle était avant l'introduction des protocoles d'antibiothérapie à large spectre, la première cause de mortalité précoce post-Kasaï selon les premières séries de cas d'AVB^[176]. L'incidence des cholangites précoces post-opératoire est très variable allant de 7 à 30 %^[174,175,177].

- **Décompensation ascitique péri-opératoire :**

Dans l'étude américaine prospective PROBE menée par CHILDREN, 19 % des cas d'AVB avaient une ascite d'un volume > 20 ml. Il a été démontré dans la même étude que la présence d'au moins 20 ml d'ascite en per-HPE augmente ultérieurement le risque de transplantation et de décès^[178]. Cette complication était survenue dans 5 % des cas selon le registre suisse^[175] et dans 18 % des cas dans une série chinoise^[174]. La survenue précoce d'ascite en post-Kasaï peut être liée à une HTP préexistante, mais également à une fuite post-opératoire des lymphatiques disséqués, à une hypoalbuminémie et à une hyponatrémie^[175]. En cas d'ascite chyleuse, l'octréotide peut être utilisé avec précaution^[137].

- **Autres complications médicales :**

Les sepsis post-opératoires sont une complication fréquemment rapportées. Dans une étude nord-américaine, l'incidence globale des septicémies était de 5 %^[177]. Ont été décrit des complications respiratoires (insuffisance respiratoire), thrombo-emboliques (thrombose du cathéter central veineux) et la survenue d'une insuffisance hépatique aiguë. L'incidence respective de ces complications dans le registre suisse était de 5%, 3 % et 2 %^[175].

❖ **Complications chirurgicales :**

40,5 % des nourrissons opérés avaient au moins une complication chirurgicale selon Madadi-Sanjani et col dans leur série incluant 153 cas d'AVB opérés dans le centre allemand de chirurgie pédiatrique d'Hannover^[179].

- Hémorragie post-opératoire :

Cette complication est rare mais reste assez sérieuse. Le risque de saignement est plus important en présence d'un état hépatique avancé et d'une sévère HTP d'où l'importance de savoir sélectionner les patients qui peuvent encore bénéficier du Kasai^[173].

L'incidence de l'hémorragie post-opératoire était estimée à 5,3 % dans la série d'Hannover^[179], à 3 % dans le registre suisse^[175] et à 3,1 % dans une série chinoise^[174].

L'origine du saignement est principalement liée à la déchirure accidentelle des petites veines portes entrant dans le reliquat biliaire fibreux provoquant un saignement rétro-portal et dont la suture peut être difficile et pourrait entraîner une sténose de la veine porte hypoplasique^[137].

L'hémorragie peut être plus rarement liée à une lésion accidentelle de la branche artérielle du lobe inférieur au moment de l'HPE entraînant un saignement soit immédiatement ou secondairement après formation d'un pseudo-anévrisme. Cette complication peut être traitée par embolisation artérielle sans recours à laparotomie^[180].

Enfin, un saignement au niveau de l'anse montée en Y a été également rapporté^[175,179].

- Complications intestinales :

Représentent dans la série d'Hannover jusqu'à 12 % de l'ensemble des complications chirurgicales avec une incidence de 5,8 % (obstruction intestinale dans 3,2 % des cas, fuite anastomotique à la base de l'anse montée en Y dans 1,3 % des cas). Dans la série chinoise, l'incidence de l'obstruction intestinale était de 3,7 %^[174].

Comme dans la chirurgie du kyste du cholédoque, une invagination de l'anse en Y anastomosée peut être également observée avec une incidence de 2 % dans la série suisse^[175].

Un cas de nécrose intestinale était survenu plusieurs mois suite à une hernie interne trans-mésentérique^[137].

Les fuites intestinales sont une autre complications post-opératoire de l'HPE, une incidence de 2% était retrouvée dans une récente étude rétrospective égyptienne^[181].

Les fuites biliaires sont désormais rares^[116] avec une incidence de 1,7 % dans la série égyptienne suscitée^[181], 1,3 % dans la série d'Hannover^[179] et 3,2 % dans une série de cas thaïlandaise^[182].

Le développement de fistules intestinales est rapporté comme étant la 2^{ème} complication chirurgicale par ordre de fréquence dans la série chinoise avec une incidence de 3,3 %^[174].

- Hernie inguinale :

La hernie inguinale est considérée dans la série d'Hannover comme étant la plus fréquente (40 %) des complications chirurgicales post-HPE avec une incidence de 19,6 %^[179] (bilatérale dans 53,3 %). Une incidence de 8,1 % était retrouvée dans la série britannique de Zani et Davenport^[183]. Cette complication n'a pas été rapportée dans le registre suisse ou dans la série chinoise^[174,175].

La prématurité est reconnue comme un facteur de risque d'hernie inguinale dans la population générale (risque augmenté de 10 fois). Les cas d'AVB compliqués d'hernie inguinale ne sont pas associés à une prématurité^[179,183] ce qui fait considérer l'AVB à elle seule comme un facteur de risque d'hernie inguinale.

Le développement d'Hernie inguinale dans le cadre d'une AVB est lié très probablement à une augmentation de la pression intra-abdominale due à une ascite ou à la viscéralomégalie. Une corrélation positive était retrouvée entre le degré de fibrose apprécié par l'APRI et la survenue d'une hernie inguinale^[183].

- Hernie pariétale :

L'incidence de cette complication dans le registre suisse était de 3 % (très voisine de l'incidence générale rapportée en chirurgie abdominale avant l'âge de 6 mois de l'ordre de 2,3 %)^[175]. Dans la série d'Hannover, une incidence de 3,2 % est rapportée^[179]. Cette complication n'était pas rapportée dans la série chinoise^[174].

- Autres complications chirurgicales :

D'autres complications chirurgicales sont rapportées : hernie ombilicale, abcès pariétal (avec une incidence respective de 1,3 % et 0,65 % dans la série d'Hannover), thrombose veineuse portale (incidence de 2 % dans le registre suisse).

- Complications spécifiques de l'hépto-porto-cholécystostomie (HPC) :

Cette technique est associée à un risque moindre de cholangites ascendantes mais des complications qui lui sont spécifiques peuvent survenir :

- Une nécrose ischémique de la vésicule biliaire peropératoire par lésion de son pédicule vasculaire nécessitant une conversion immédiate en HPE^[8].
- Une fuite biliaire anastomotique : complication très sérieuse entraînant un cholépéritoine avec un haut risque de mortalité^[137,184] et nécessitant une conversion en HPE^[185]. Dans une ancienne publication d'Alagille et col en 1976, l'incidence de cette complication était très élevée (40 % des cas traités par HPC)^[176].
- Des complications mécaniques peuvent également survenir en post-HPC avec un tableau de cholestase obstructive liée à un entortillement du canal cystique ou à une obstruction de la VBP^[137].

❖ **Mortalité péri-opératoire :**

La mortalité péri-opératoire liée au Kasaï est rarement rapportée dans la littérature. Dans la série d'Alagille et col suscitée, la mortalité périopératoire était élevée de l'ordre de 10,2 %. La cause du décès était un sepsis dans 4 cas et une hémorragie intestinale dans 1 cas^[176].

Aucun décès dans la période péri-opératoire n'a été rapporté dans la série d'Hannover^[179]. Dans la série chinoise de Du et col, la mortalité péri-opératoire était de 0,7 % (3 nourrissons décédés parmi 422). La cause du décès était une insuffisance hépatique, une hémorragie digestive par HTP et une obstruction intestinale avec anomalies de la coagulation^[174].

La mortalité péri-opératoire était très élevée dans une étude multicentrique indienne incluant 121 cas d'AVB opérés par le même chirurgien : 26,5 % des cas étaient décédés dans les 2 semaines suivant l'HPE par sepsis, hémorragie, CIVD, troubles hydro-électrolytiques, pneumonie)^[186].

La mortalité péri-opératoire est très faible dans les pays développés. Dans la large étude nord-américaine précédemment citée, la mortalité péri-opératoire globale était de 0,3 %^[177].

2.7.2.8. **Lésions kystiques intra-hépatiques :**

Des lésions kystiques intra-hépatiques peuvent se développer quelques mois à plusieurs années en post-HPE.

❖ **Incidence :**

Les lésions kystiques intra-hépatiques sont reconnues comme complication propre à l'HPE avec une incidence variable : 25 % (6 parmi 24) dans la série de Nakama et col ; 18 % (8 parmi 44)

dans la série de Betz et col ; 21 % (6 parmi 28) dans la série de Takahashi et col ; 25 % (39 parmi 154) dans la série de Bu et col ; 25 % (20 parmi 80) dans la série de Tainaka et col^[187] et 13 % dans une étude observationnelle rétrospective^[133].

❖ **Age au développement :**

Dans l'étude finlandaise suscitée^[133], le délai moyen de développement en post-Kasaï des bilomes était de 216 jours (179 à 326 jours). Dans la série de Tainaka, l'âge au diagnostic des lésions kystiques était très variable (de 4 mois jusqu'à 12 ans)^[187].

❖ **Type de lésions**

Tainaka a bien caractérisé ces lésions kystiques post-HPE en les subdivisant en 2 entités différentes tant sur le plan radiologique qu'histologique et pronostique^[187] :

- **Bilomes « Bile Lake »** : correspondent à des lésions kystiques solitaires (Figure 22) dont la paroi est composée de tissu fibreux dépourvu d'épithélium des canaux biliaires (Figure 21). Dans la série de Tainaka, 15 parmi 20 (75 %) des lésions kystiques étaient des bilomes. Les bilomes sont une sérieuse complication à l'origine de cholangite récidivante (risque multiplié par 5 dans la série finlandaise^[133]) et d'aggravation secondaire de la cirrhose avec échec du drainage percutané^[187]. Dans une autre petite série chilienne incluant 13 cas d'AVB, l'incidence des bilomes était plus élevée (31 %) et une cholangite (au moins un épisode) avait compliqué tous les cas présentant un bilome^[188].

L'origine des bilomes selon Tainaka serait liée à une succession en post-Kasaï de plusieurs évènements : stase de la bile dans les VBIH, formation secondaire de calculs, répétition des cholangites entraînant la destruction des voies biliaires elle-même et enfin, fusion des voies biliaires détruites et formation de lacs biliaires (Bilomes)^[189].

Le traitement des bilomes est indispensable afin de réduire la fréquence des cholangites et consiste en une kysto-entérostomie^[133].

- **Dilatation kystique des canaux biliaires « continuous beaded cyst »** :

A la différence des bilomes, la paroi est recouverte d'épithélium biliaire (Figure 21) et les lésions sont multiples (Figure 23). Ces lésions sont de simples dilatations kystiques des VBIH causées par un rétrécissement en aval^[187]. Dans la série de Tainaka, 5 parmi 20 avaient des dilatations kystiques multiples des VBIH et leur pronostic était meilleur que ceux ayant des bilomes^[187].

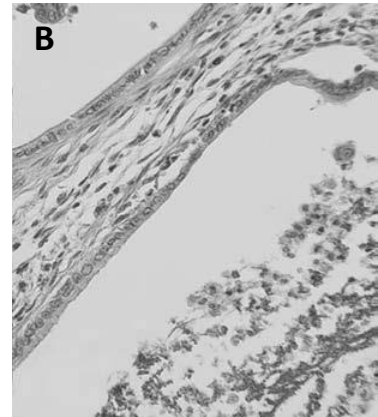
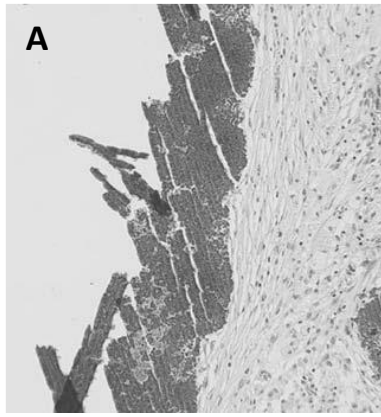


Figure 21 : Aspect histologique des lésions kystiques intra-hépatiques. A : Bilome. B : Dilatation kystique des canaux biliaires [188]

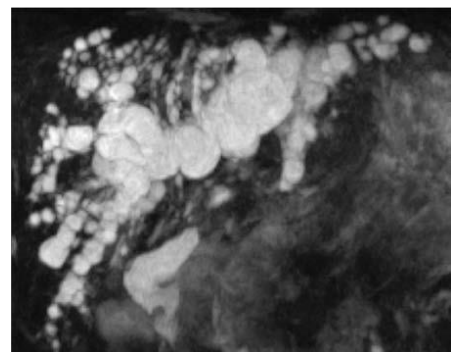
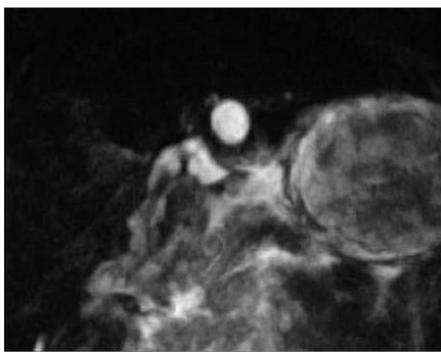


Figure 22 : Aspect IRM d'un bilome solitaire [188]

Figure 23 : Aspect IRM de multiples dilatations kystiques des canaux biliaires intra-hépatiques [188]

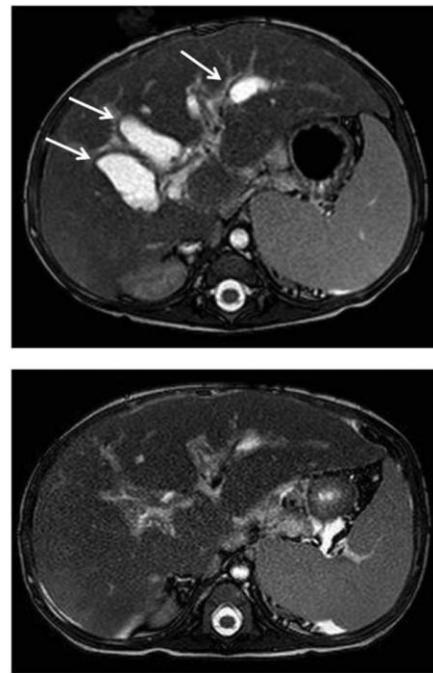
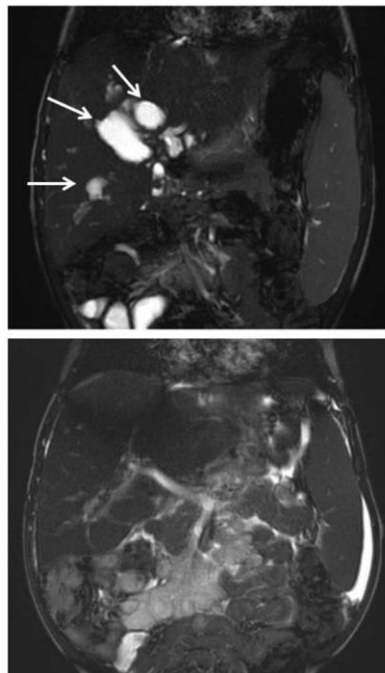


Figure 24 : Multiples lésions kystiques intra-hépatiques avant (A et B) et après kysto-jéjunostomie (C et D) [134]

Complications à long terme :

2.7.3. Les complications à long terme :

La majorité des enfants atteints d'AVB développent à long terme en dépit même d'un succès du Kasai une cirrhose hépatique avec toutes ses complications dominées par l'HTP^[116].

2.7.2.9. Hypertension portale et ses complications :

L'HTP a été évaluée dans une large étude américaine multicentrique rapportée par Shneider incluant 163 enfants et jeunes adultes atteints d'AVB entre mai 2006 et décembre 2009^[151]. Elle était présente dans plus de la moitié des cas. L'incidence de ses complications (saignement variqueux, ascite, hypersplénisme, thrombopénie) était variable (Figure 25).

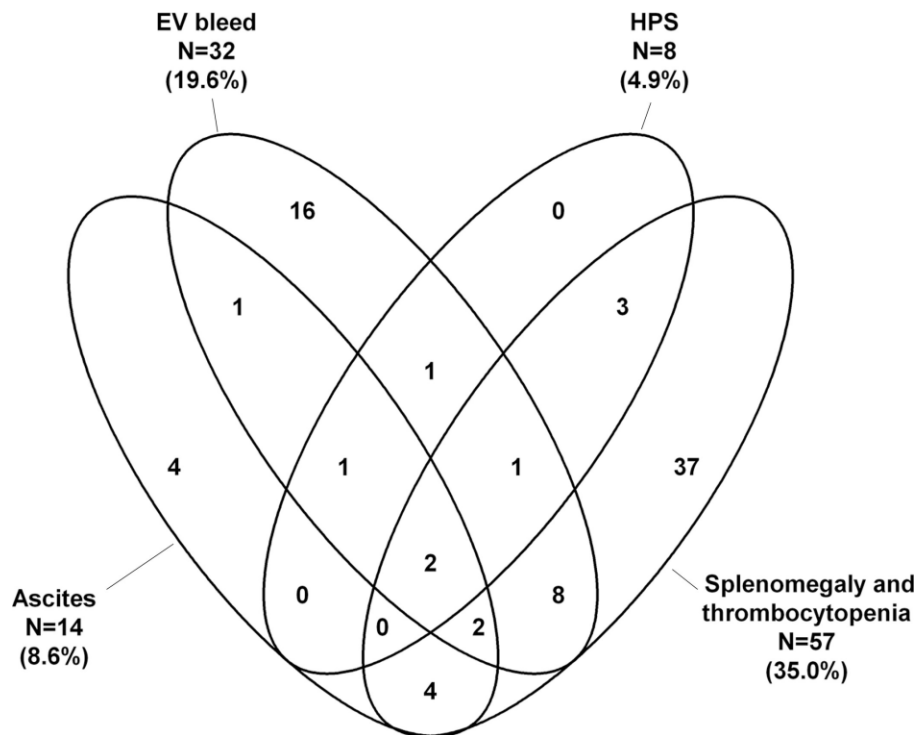


Figure 25 : Signes déterminant la présence d'une hypertension portale représenté par le diagramme de Venn ^[151]

L'HTP était observée avec la même fréquence dans une étude monocentrique japonaise^[190]. L'hypersplénisme est une complication fréquente à long terme. Dans l'étude américaine suscitée, il était présent dans 35 % des cas^[151]. La splénectomie peut être indiquée en pré-TH à titre palliatif dans les cas d'AVB ayant un hypersplénisme avec une relative conservation de la fonction hépatique^[191]. L'embolisation splénique partielle est une autre option thérapeutique

dans l'hypersplénisme et permet dans l'attente de la greffe une amélioration de la pancytopénie^[192].

❖ **Syndrome hépato-pulmonaire et hypertension porto-pulmonaire :**

Comme déjà mentionnée, le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) et l'hypertension porto-pulmonaire (HTPP) sont des complications tardives de l'HTP.

• **Syndrome hépato-pulmonaire (SHP) :**

Le SHP est définie par l'association d'une HTP avec ou sans cirrhose et d'une dilatation vasculaire intra-pulmonaire au niveau des capillaires pulmonaires entraînant un shunt intra-pulmonaire à l'origine d'une hypoxie^[170] (Figure 26).

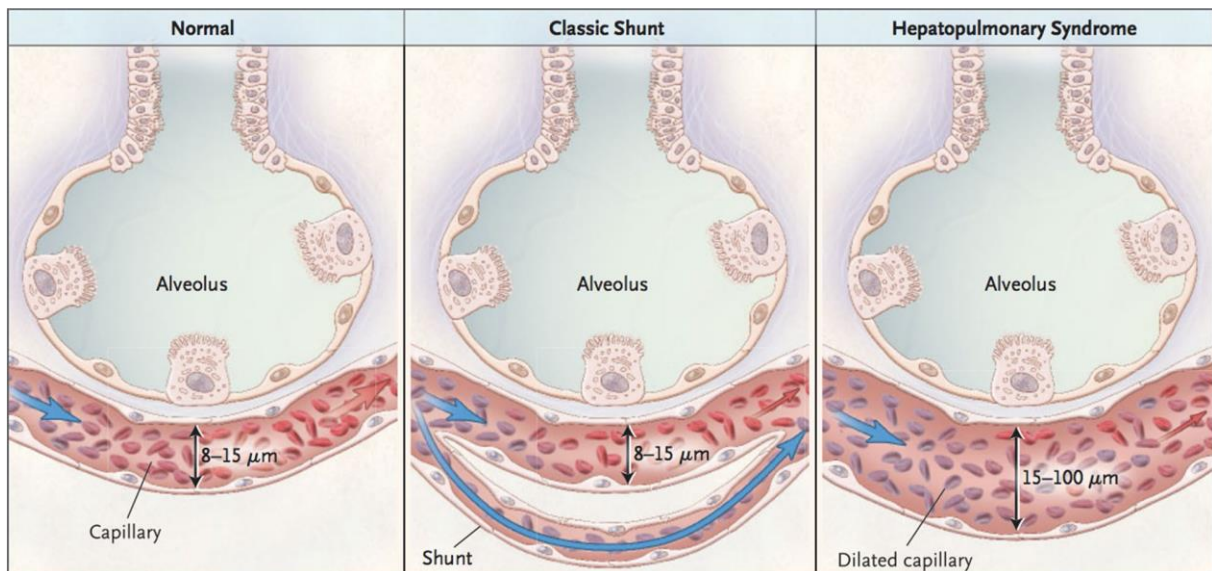


Figure 26 : Mécanisme du shunt dans le syndrome hépato-pulmonaire d'après Kinane et col
^[171]

Cette complication survient chez 9 à 29 % voire 40 % des cirrhoses de l'enfant^[193]. Les signes cliniques à rechercher sont : une dyspnée, un hippocratisme digital inhabituel et une cyanose. La désaturation à l'oxygène est à rechercher systématiquement notamment en position verticale et à l'effort et pourrait être un moyen de dépistage mais la gazométrie est indispensable pour apprécier la sévérité du shunt^[170]. Le diagnostic est confirmé soit par la scintigraphie aux macroagrégats d'albumine marquée au technicium 99^m montrant après injection veineuse périphérique une fixation au niveau cérébral secondaire aux shunts artério-pulmonaires ou par l'échocardiographie après injection de microbulles (obtenue après agitation à la main de 10 ml de solution saline) visibles dans le cœur gauche au moins 3 cycles après le cœur droit^[170].

Le traitement repose sur la TH qui doit être réalisée à un stade précoce avant le développement d'une hypoxie sévère^[170,194].

Le SHP est une complication rare de l'AVB. L'incidence rapportée dans la série de Shneider suscitée était de 4,9 %^[151]. Deux cas seulement étaient rapportés dans une autre étude rétrospective monocentrique américaine incluant 320 cas d'AVB sur une période de 44 ans^[170].

Une incidence plus élevée (6,8 %, 6 cas) était retrouvée dans une série japonaise incluant 88 cas d'AVB^[171].

- Hypertension porto-pulmonaire (HTPP) :

L'HTPP est encore plus rare que le SHP avec une incidence de moins de 1 % chez les enfants ayant une hépatopathie chronique avancée ou une HTP non liée à une cirrhose^[195].

L'HTPP est définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne et des résistances vasculaires pulmonaire avec une pression capillaire pulmonaire normale en présence d'une HTP^[171].

Contrairement au SHP, l'HTPP est secondaire à une vasoconstriction et un remodelage artériolaire pulmonaire. L'une des explications de l'HTPP est une circulation sanguine hyperdynamique et un haut débit cardiaque observés chez les patients ayant une HTP entraînant un stress vasculaire pulmonaire et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. L'autre théorie incrimine le passage de substances vaso-actives d'origine intestinale (endothéline 1, vasoactive intestinal peptide, sérotonine, thromboxane A2, interleukin 1, glucagon) de la circulation splanchnique vers la vascularisation pulmonaire à travers les shunts porto-systémiques^[170]. A un stade avancé, une artériopathie proliférative se développe pouvant entraîner une oblitération de la lumière vasculaire et une artérite nécrosante avec thrombose in situ (stade irréversible), (Figure 27).

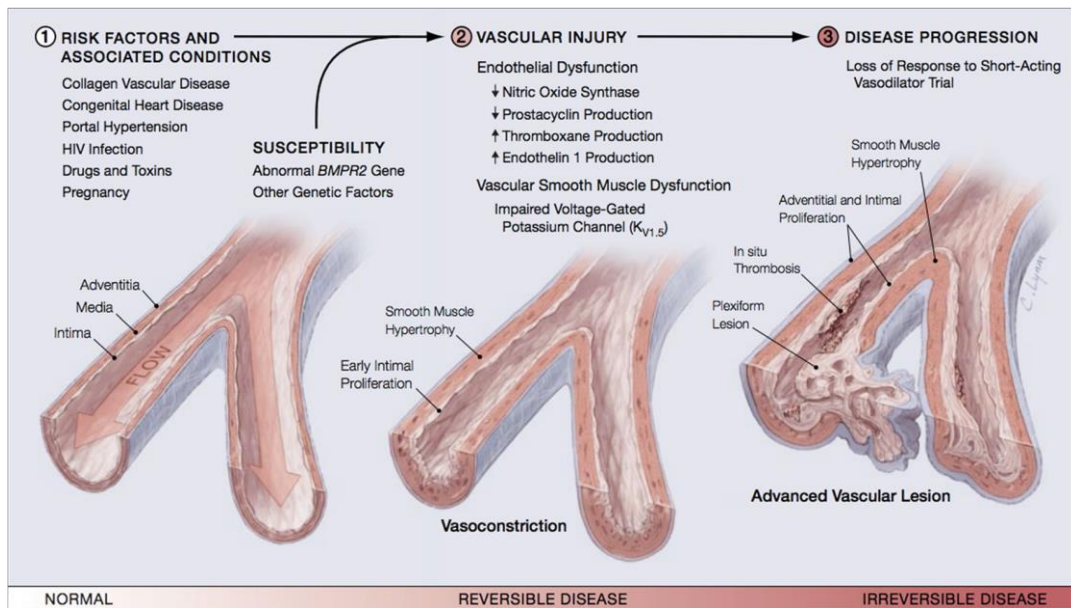


Figure 27 : Pathogénie de l'hypertension porto-pulmonaire d'après Gaine^[171]

éventuellement à une fatigue, étourdissement et orthopnée. L'examen clinique peut retrouver un souffle systolique, un éclat du B2, une turgescence des jugulaires, un œdème et une ascite^[170].

Le diagnostic est posé habituellement à l'échocardiographie qui peut être normal dans 1/3 des cas. Le cathétérisme cardiaque est alors indispensable et permet de confirmer le diagnostic^[170].

La survenue d'une HTPP indique une TH avec un meilleur pronostic en post transplantation en cas de pression artérielle pulmonaire ≤ 35 mmHg (spontanément ou sous l'effet de médicaments vasodilatatrices)^[195]. Les médicaments utilisés habituellement en pré-transplantation à visée vasodilatatrice sont : l'oxygénothérapie, le NO inhalé, les prostanoides, les inhibiteurs des phosphodiesterase et les antagonistes de l'endothéline^[170]. La TH est contre-indiquée en cas d'HTPP sévère avec une PAP moyenne ≥ 50 mmHg^[170].

L'incidence de l'HTPP dans l'AVB est très peu rapportée dans la littérature : 3,4 % dans la série japonaise suscitée^[171]. Dans la série de karrer et col, 2 cas d'HTPP était rapportés avec un pronostic fatal^[170].

2.7.2.10. Cholangites tardives :

Les cholangites surviennent majoritairement (90 %) dans la première année post-Kasai (plus de 50 % dans les premiers 6 mois) et plus rarement après^[129,196].

La survenue tardive de cholangites (après 2 ans de Kasai) est rapportée dans plusieurs publications et doit faire rechercher avant tout une cause chirurgicale^[8].

Gottrand a rapporté 4 cas de cholangite tardive survenant 7 à 13,5 ans en post-Kasai d'évolution favorable sans stigmates d'obstruction au niveau de l'anastomose^[197]. Houben a rapporté 3 cas de cholangite survenant à l'âge de 8, 13 et 17 ans secondaire à une obstruction de l'anse en Y d'évolution favorable après reprise chirurgicale^[196]. Les bilomes sont une cause reconnue de survenue tardive et de récurrence des cholangites^[133,187].

Enfin, les cholangites peuvent également se développer à très long terme^[198].

2.7.2.11. Le retentissement sur la croissance :

Un Kasai réussi améliore très souvent la croissance^[143-145] et le retard de croissance est une complication rare chez les enfants atteints d'AVB survivants avec leur foie natif^[151,199,200].

La dénutrition est par contre une complication classique des hépatopathies chroniques avancées (End-stage liver disease). Aux mécanismes antérieurement cités incriminés dans la dénutrition dans le cadre d'une cholestase s'ajoutent : une insulino-résistance avec un état d'hypercatabolisme, une hyperoxydation des lipides, une augmentation de la dépense énergétique (pouvant dépasser 150 % des besoins attendus) difficile à assurer au vu de la présence fréquente d'une anorexie, d'une organomégalie et d'une ascite (nécessitant une restriction hydrique)^[98].

La dénutrition sévère observée aux stades avancés d'hépatopathies chroniques est en elle-même une indication à la transplantation et fait partie du PELD score « Pediatric End-stage liver disease score » utilisé pour la mise en liste d'attente de TH des enfants^[201,202].

2.7.2.12. L'ostéodystrophie hépatique :

Cette complication se voit également à long terme chez les enfants opérés d'AVB et survivants avec leur foie natif et peut être à l'origine d'ostéoporose, de fractures, de rachitisme, des déformations rachidiennes et de retard de croissance^[199].

La prévalence des fractures chez les enfants opérés d'AVB et vivants avec leur foie natif varie de 8 à 35 % et les sites les plus touchés sont les extrémités supérieures et les vertèbres inférieures^[199]. Dans l'étude « BASIC » antérieurement citée, 15 % des AVB survivant au

moins 5 ans avec leur foie natif avaient un antécédent de fractures majoritairement aux membres supérieurs^[200].

2.7.2.13. Prurit :

L'AVB est reconnue comme étant une cause potentielle de prurit sévère chez l'enfant^[172] mais cette complication est rarement évaluée dans cette maladie contrairement au syndrome d'Alagille et aux cholestases intra-hépatiques familiales progressives. Une incidence respective de 20,6 % et de 40 % était retrouvée dans 2 études évaluant le pronostic de l'AVB chez les adultes survivants avec leur foie natif, la 1^{ère} française incluant 63 cas d'AVB et la 2^{ème} canadienne incluant 22 cas d'AVB^[203,204].

2.7.2.14. Risque de néoplasie :

Des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC), d'hépatoblastome et de cholangiocarcinome étaient rapportés chez les enfants atteints d'AVB^[199]. Dans une étude rétrospective monocentrique incluant 387 cas d'AVB diagnostiqués et pris en charge dans le « King's College Hospital » du Royaume-Uni entre 1990 et 2008, 5 cas étaient de CHC étaient rapportées et étaient transplantés avec succès^[205].

Tatekawa avait rapporté 3 cas de tumeurs hépatiques malignes (2 CHC et 1 hépatoblastome) diagnostiqués à l'étude anatomopathologique post-TH^[206].

Un cas de cholangiocarcinome diagnostiqué fortuitement à l'étude systématique du foie réséqué chez une fille de 16 ans atteinte d'AVB était rapporté par Vera et col. L'évolution était marquée par la survenue ultérieure de métastase osseuse^[207]. Un autre cas de cholangiocarcinome était rapporté antérieurement par Kulkarni chez une fille de 11 ans^[208].

Le risque de néoplasie impose un dépistage au long cours basé sur la pratique régulière d'une échographie hépatique (au moins une fois par an) et la surveillance semestrielle du taux d' α FP considérés comme de bons marqueurs mais non absolus de malignité^[205].

2.7.3. Survie dans l'atrésie des voies biliaires :

L'intervention du Kasai est le traitement initial de l'AVB mais ne permet pas de guérir la maladie. Une transplantation hépatique est indispensable par la suite à un certain âge de la vie.

Dans une revue systématique de l'incidence internationale et du pronostic de l'AVB incluant 40 études, la survie globale (SG) à 10 ans rapportée varie de 66,7 à 89 %. La survie avec le foie natif (SFN) varie de 20,3 à 75,8 % de 1 à 3 ans et de 24 % à 52,8 % à 10 ans^[4].

La SFN à très long terme est également variable (de 21 à 44 % à 20 ans) et les survivants avaient très souvent une complication de leur hépatopathie chronique^[209].

Les taux de SFN et de SG à court et à long terme rapportés dans la littérature diffèrent selon les centres et les pays :

Au Japon, selon les données du JBAR, la SFN et la SG à 10 ans est respectivement de 52,8 % et 66,7 % (49 % et 89 % respectivement à 20 ans). Le taux de survie à 5 ans et 10 ans au Japon est nettement meilleur que celui rapportés dans d'autres pays^[6]. Depuis son implantation en 1989 et jusqu'à l'année 2015, le taux de SFN et de SG ne cessent d'augmenter (Figure 28)^[92].

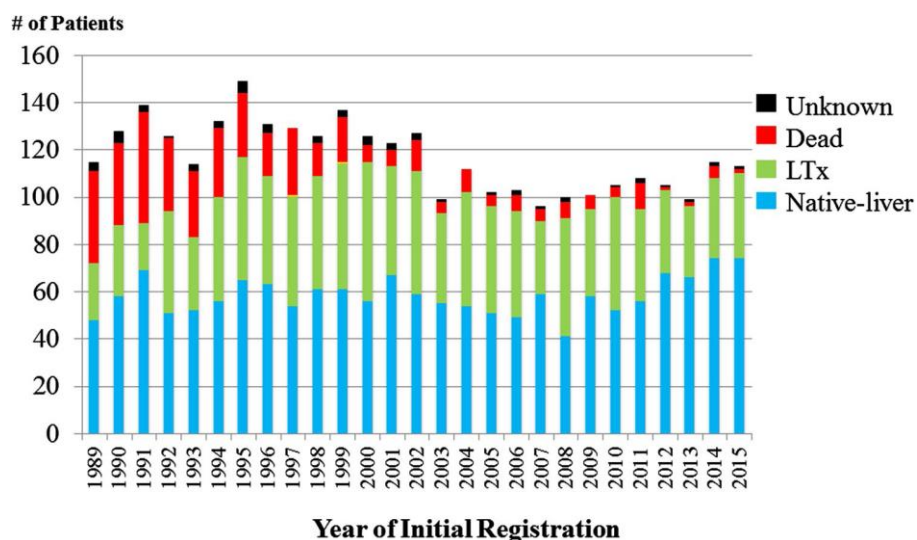


Figure 28 : Statut actuel selon l'année d'enregistrement dans le JBAR des cas d'atrésies des voies biliaires au Japon^[92]

La survie à court terme est également rapportée dans le JBAR. Le pourcentage des survivants à 1 an avec leur foie natif est approximativement de 70 % (60 % survivent sans ictère et 10 % avec ictère) contre 30 % de survivants en post-transplantation. Le taux de décès à 1 an est seulement de 2 à 3 %^[92].

Le taux de survie à court et à long terme dans les pays européens et aux Etats-Unis est très variable et globalement inférieur à celui du Japon et des pays asiatiques (Corée du sud et Taiwan

particulièrement)^[210]. Le taux de survie en Chine semble inférieur (58 % dans une étude monocentrique)^[211].

La survie est plus faible dans les autres centres à faible volume (et donc à faible expérience) et dans les pays où la TH est peu ou pas pratiquée. Dans un centre de chirurgie malaisien, les taux de SFN et de SG à 2 ans étaient estimés à 37 % et 40 % respectivement^[126]. Une SFN de 44,3 % à 2 ans était rapportée dans un centre indien à New Delhi^[212]. Dans un centre spécialisé saoudien, le taux de SFN à 4 ans était assez bas (14,3 %) mais la SG était par contre élevée (81 %)^[127].

2.8. TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

2.8.1. Place de l'AVB dans la transplantation hépatique de l'enfant :

L'AVB représente d'une façon indiscutable la principale indication de TH chez l'enfant. Selon les données de l'US Organ Procurement and Transplantation Network (OTPN) de Janvier 2011 à mai 2013, les principales indications de TH (Figure 29) étaient l'AVB (32 %), les maladies génétiques et ou métaboliques (22 %), les insuffisances hépatiques aiguës (11 %), les cirrhoses d'étiologie autre que l'AVB (9 %), les tumeurs hépatiques (9 %), les hépatopathies auto-immunes (4 %) et autres indications diverses (13 %)^[11].

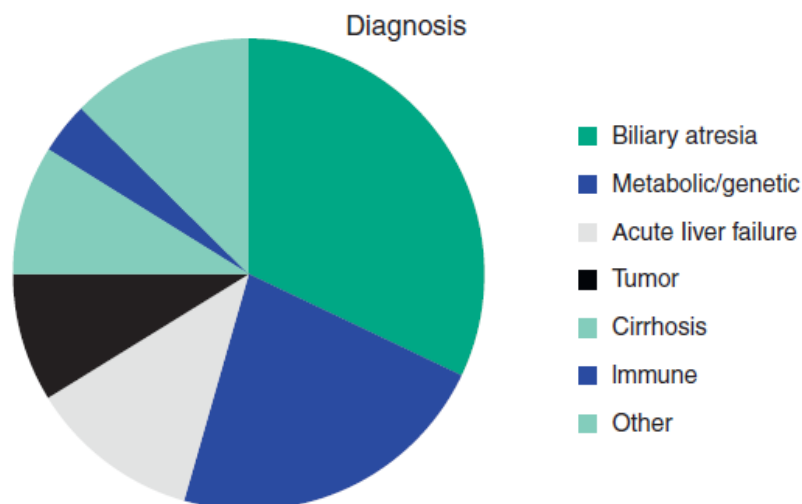


Figure 29 : Indication de la transplantation hépatique pédiatrique selon les données américaines *Organ Procurement and Transplantation Network (OTPN)*^[11]

Au Japon, les indications de TH pédiatrique à donneur vivant sont également dominées par les hépatopathies cholestatiques en particulier l'AVB (64 %), les maladies métaboliques (9%) et l'insuffisance hépatique aiguë (9 %)^[6].

Selon les données actuelles du registre européen de transplantation hépatique : ELTR (*European Liver Transplantation Registry*), les hépatopathies cholestatiques dominées par l'AVB représentent 70,6 % des indications de TH pédiatrique à moins de 2 ans et 33,8 % entre 2 et 18 ans.

La première TH pédiatrique réalisée en 1967 par Dr. Starzl aux Etats-Unis était faite d'ailleurs pour un cas d'AVB^[213].

2.8.2. Indication de la transplantation hépatique dans l'atrésie des voies biliaires :

Schématiquement, dans le cadre de l'AVB, la TH est indiquée dans 2 situations :

❖ **TH primaire sans Kasai préalable principalement en cas d'AVB de découverte tardive :** La décision de ne pas réaliser un Kasai et d'opter en premier lieu à une TH diffère selon les centres^[214,215].

❖ **TH secondaire en post-Kasai :** indiquée en cas^[215] :

- Echec précoce du Kasai dans les cas d'AVB n'ayant pas de flux biliaire en post-Kasai (pronostic semblable à celui des AVB non opérées) et les cas d'AVB avec persistance de l'ictère (pas de clairance en post-Kasai).

L'AASLD « American Association for the Study of Liver Diseases », l'AST « American Society of Transplantation » et la NASPGHAN « the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition » recommandent une orientation au centre de TH pour évaluation pour les enfants opérés d'AVB ayant un TBT à 3 mois post-HPE > 6 mg/dl. L'évaluation pré-TH doit être également considérée dans les cas d'AVB avec un TBT intermédiaire entre 2 et 6 mg/dl^[11].

- Dénutrition sévère nécessitant un support nutritionnel optimal (alimentation entérale et ou parentérale) et ostéodystrophie hépatique compliquée de fractures récidivantes.
- Cholangite bactérienne : en cas de cholangite récidivante malgré une antibioprofylaxie, infections à germe multi-résistant, sepsis mettant en jeu le pronostic vital et hospitalisation fréquente retentissant sur la qualité de vie.

- Complications de l'HTP : saignement variqueux réfractaire, ascite réfractaire et épisode d'infection du liquide d'ascite, thrombopénie symptomatique en cas d'hypersplénisme sévère.
- Prurit sévère non maîtrisée par les traitements antiprurigineux habituels avec retentissement notable sur la qualité de vie.
- Syndrome hépato-pulmonaire et hypertension porto-pulmonaire.
- Syndrome hépato-rénal.
- Survenue d'une néoplasie : carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome et choriocarcinome en absence de métastases extra-hépatiques.

2.8.3. Sélection et Listing des patients candidats à une transplantation hépatique :

Le listing des enfants candidats à une TH est basé habituellement sur un des statuts ou scores suivants^[213] :

- Pediatric Statut 1 A principalement pour les enfants présentant une insuffisance hépatique aiguë fulminante sans hépatopathie préexistante.
- Pediatric Statut 1 B pour les enfants présentant un hépatoblastome non métastatique, une acidurie organique ou troubles du cycle de l'urée (avec un PELD score 30 jours après TH > 30) et les enfants ayant une hépatopathie chronique assez compliquée avec un PELD ou MELD score > 25 et au moins une défaillance d'un organe.
- PELD score utilisée largement depuis 2002 est un score élaboré pour permettre une évaluation numérique du risque de décès (dans les 3 mois) dans l'attente de la TH. Il est utilisable chez les enfants de moins de 12 ans avec la formule suivante : **PELD score = 0.436 (Age < 1 an) – 0.687 x Log_e (albumine en g/dL) + 0.480 x Log_e (bilirubine totale en mg/dL) + 1.857 x Log_e (INR) + 0.667 (en cas de présence d'une dénutrition <-2DS).**
- MELD score « Model End-stage Liver Disease » utilisable chez l'adulte et l'enfant de 12 et 18 ans avec la formule suivante : **MELD score = 0.957 x Log_e (créatinine en mg/dL) + 0.378 x Log_e (bilirubine totale en mg/dL) + 1.120 x Log_e (INR) + 0.643**
- Exception MELD ou PELD score dans certaines pathologies spécifiques : mucoviscidose, CHC, cholangiocarcinome, syndrome hépatopulmonaire et hypertension portopulmonaire, hyperoxalurie.

L'utilisation du PELD score a permis d'améliorer le pronostic global des patients transplantés atteints d'AVB selon l'analyse du registre du SPLIT « Society of Pediatric Liver Transplantation »^[202].

Le PELD score est utilisé également pour prédire la survie dans l'année qui suit dans l'attente de la greffe mais également le taux de survie à 1 an en post-TH. La survie 1 an dans l'attente de la TH et la survie à 1 an post-TH sont respectivement de 86,8 % et 93,6 % pour un PELD score entre -11 et 6 ; 76,3 % et 90,9 % pour un PELD score de 7 à 16 ; 65,5 % et 89,4 % pour un PELD score de 17 à 27 et 66,1 % et 84,6 % pour un PELD score ≥ 28 ^[216].

Le bénéfice de la TH sur l'amélioration de la survie est obtenue seulement pour un PELD score ≥ 17 ou pour les enfants classés Statut 1^[216].

2.8.4. Evaluation pré-transplantation hépatique :

L'évaluation pré-TH pédiatrique pour les enfants sélectionnés repose sur une équipe multidisciplinaire incluant l'équipe de chirurgie de transplantation, un hépato-gastro-entérologue spécialisé en hépatologie, un infectiologue, un réanimateur, un anesthésiste, un assistant social, un diététicien, un psychomotricien, un kinésithérapeute, un psychologue, un pharmacien, un éducateur et un coordinateur de transplantation^[11]. D'autres intervenants sont indispensables chez certains patients : cardiopédiatre, neuropédiatre, spécialiste en maladies métaboliques/ génétiques...

L'équipe de TH pédiatrique procède chez les enfants sélectionnées à une évaluation et une préparation minutieuse incluant^[11] :

- L'évaluation de l'état du foie.
- Une évaluation nutritionnelle.
- Une évaluation cardiopulmonaire et rénale.
- Une évaluation du risque anesthésique.
- Une évaluation de l'état dentaire.
- Le statut vaccinal et la détermination de la susceptibilité infectieuse notamment pour le CMV et l'EBV.
- Une évaluation psychosociale.
- Une évaluation neurocognitive et développementale.

2.8.5. Age à la transplantation hépatique dans l'atrésie des voies biliaires :

Au moins 80 % des patients atteints d'AVB sont transplantés avant l'âge de 20 ans et la majorité des AVB transplantées le sont avant l'âge de 4 ans^[11].

Dans une revue systématique de la TH dans le cadre de l'AVB incluant 9 larges études et 4254 cas d'AVB transplantés, l'âge moyen au moment de la greffe variait de 0,8 ans à 3,7 ans et le poids moyen variait de 8 à 18,6 kg^[217].

2.8.6. Type de greffon :

La TH chez l'enfant se fait principalement à partir d'un donneur vivant (LDLT : *Living Donor Liver Transplantation*) et plus rarement d'un donneur décédé (DDLT : *Deceased Donor Liver Transplantation*). Le manque en donneur d'organe est un problème mondial mais paraît plus marqué dans les pays de l'Asie de l'Est où le don d'organe à partir d'un donneur décédé est difficile du fait de l'influence des traditions et de la culture dans ces pays souhaitant garder intact un corps décédé^[210].

2.8.7. Immunosuppression :

Les protocoles d'immunosuppression habituellement utilisés incluent les inhibiteurs de calcineurines (Tacrolimus ou cyclosporine), les corticoïdes et le Mycophénolate Mofetil (MMF). Après la phase d'induction, la majorité des enfants transplantés continue avec une monothérapie par Tacrolimus. Ce dernier est beaucoup plus utilisé que la cyclosporine du fait d'un risque moindre de rejet aigüe résistant au corticoïde, d'une meilleure survie du greffon et d'une moindre néphrotoxicité^[213].

2.8.8. Complications de la transplantation hépatique :

Les complications précoces (<3 mois post-TH) sont dominées par^[218] :

- Les complications vasculaires (incidence de 5 à 10 %) : principalement thrombose de l'artère hépatique, thrombose de la veine hépatique et thrombose ou rétrécissement de la veine porte.
- Les complications biliaires (10 à 20 %) : fuite ou sténose biliaire.
- Les complications infectieuses (10 à 20 %) des cas.
- Le rejet aigüe (incidence de 30 %).

Les complications vasculaires et biliaires sont fréquentes chez les transplantés de moins de 10 Kg^[218].

Les complications tardives sont multiples ^[218,219]:

- Risque de rejet aigue tardive et de rejet chronique.
- Complications chirurgicales tardives : vasculaires et biliaires, hernie pariétale.
- Complications infectieuses : infections virales (notamment à CMV et EBV) et opportunistes.
- Risque de néoplasie : en particulier PTLD (post-transplantation lymphoproliferative disease) induit principalement par l'EBV et tumeurs cutanées.
- Complications digestives : troubles du transit, gastroentérite à éosinophile, insuffisance pancréatique, troubles de l'appétit.
- Complications cardiovasculaires d'origine multifactorielle : HTA, dyslipidémie, insulino-résistance, obésité et atteinte rénale.
- Ostéodystrophie hépatique
- Retentissement sur la qualité de vie.

Les complications liées à l'immunosuppression sont dominées par l'atteinte rénale et un risque augmenté de diabète, d'HTA, d'hyperlipidémie, d'obésité et de syndrome métabolique^[219].

2.8.9. Considérations spécifiques de la transplantation hépatique dans l'atrésie des voies biliaires :

- ❖ Impact du Kasai sur la transplantation hépatique : les adhérences créées par l'intervention du Kasai peuvent augmenter le risque de complications post-TH en particulier les perforations intestinales et les complications biliaires^[220]. Le Kasai par voie laparoscopique ne semble pas diminuer le risque d'adhérences^[221,222]. Néanmoins, un Kasai réussi permet de retarder la TH et d'améliorer le pronostic global et la survie du greffon en post-TH^[220].

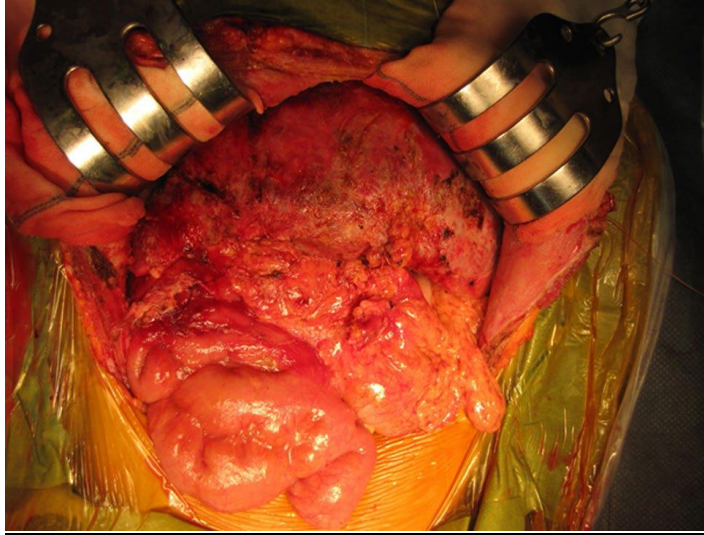


Figure 30 : Denses adhérences chez un receveur opéré avec le Kasai ^[218]

- ❖ Utilisation d'un segment latéral gauche réduit : rendant possible la TH chez les enfants de petit poids (< 5 kg) pour lesquels le segment latéral gauche venant d'un donneur adulte et utilisée habituellement en TH pédiatrique est de taille plus important^[217].
- ❖ Modifications techniques pour les AVB avec une anomalie malformative de la veine porte (veine porte sclérotique ou de petit calibre) : une interposition de la veine porte du greffon ou une incision longitudinale du tronc principal de la veine porte lors de la reconstruction de la veine porte permettent de diminuer le risque de complications vasculaires veineuses portales post-TH^[217].

2.8.10. Survie du greffon dans l'AVB :

Dans la même revue systématique suscitée, la survie du greffon rapportée varie de 77 à 91,4 % à un an, de 72 à 98 % à 5 ans, 71 à 90 % à 10 ans. Elle est de l'ordre de 81,2 % à 20 ans selon les données du JLTS (The Japanese Liver Transplantation Society)^[217].

2.9. FACTEURS INFLUENCANT LE PRONOSTIC DE L'ATRESIE DES VOIES

BILIAIRES :

2.9.1. Facteurs pronostiques pré et peropératoires :

Plusieurs facteurs pré et per-Kasaï influençant le pronostic de l'AVB à court et à long terme sont évoqués. L'âge au Kasaï (AK) est considéré comme étant le facteur pronostique le plus connu et le plus déterminant mais d'autres facteurs sont également considérés : le type anatomique de l'AVB (type I, II, III, Cystic-BA) ; le phénotype d'AVB (malformation congénitale, infection à CMV associée) ; le degré de fibrose hépatique au moment du Kasaï ; la taille, l'anatomie et l'histologie du reliquat biliaire et enfin l'expérience du chirurgien^[223].

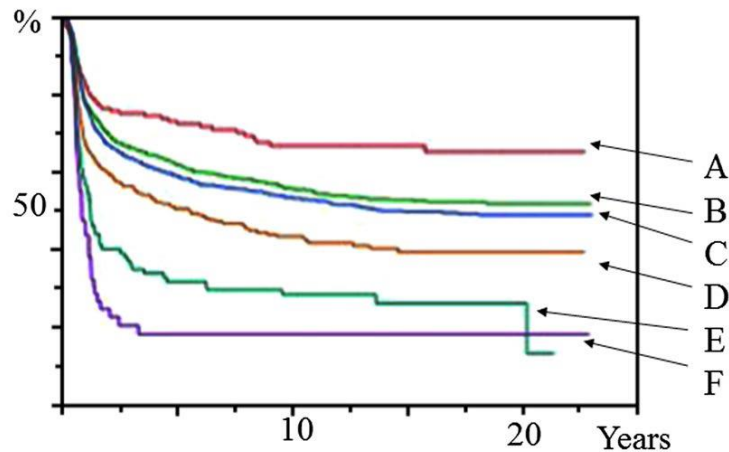
2.9.1.1. Age au Kasaï et pronostic :

L'âge au Kasaï a une influence bien connue sur le pronostic de l'AVB mais l'âge idéal pour cette intervention demeure inconnu et la tendance actuelle est de réaliser le Kasaï le plus précocement possible^[224].

Morio Kasaï lui-même a rapporté un meilleur pronostic si l'HPE est réalisée avant l'âge de 60 jours donnant l'impression que chaque jour après le 60^{ème} jour de vie est déterminant pour le pronostic^[6].

Nio a rapporté une corrélation négative entre l'AK et le taux de clairance de l'ictère (TCI) dans une étude rétrospective japonaise^[224]. Cette corrélation est retrouvée également dans le JBAR où l'âge moyen au Kasaï est de 68,1 jours et le groupe d'âge 46-60 jours est le plus prédominant. Le meilleur TCI (> 70%) était observé dans le groupe d'AVB opérés en période néonatale (< 30 j), le TCI restait stable aux alentours de 60 % jusqu'à l'âge de 80 jours puis diminue par la suite^[92].

L'AK a également un effet significatif sur le pronostic au long cours en terme de survie avec le foie natif selon les données du JBAR^[92] (Figure 31).



Age at Surgery (days): A; -30, B; 31-60, C; 61-90, D; 91-120, E; 121-150, F; 151-

Figure 31 : Influence de l'âge au Kasai sur la survie avec le foie natif à long terme selon les données du registre japonais de l'AVB^[92]

Le pronostic à court et à long terme était meilleur dans la tranche d'AK 31-45 j selon les données d'une très récente étude japonaise monocentrique^[12].

En dehors du Japon, l'AK et son impact sur le pronostic à court et à long terme étaient précisés dans plusieurs larges études^[117,120-122].

Le pronostic n'est pas forcément mauvais si le Kasai est réalisé après 60 jours selon une large étude monocentrique rétrospective menée au Hong Kong entre 1980 et 2008. L'impact de l'AK apparaît plutôt après 100 j qui est considérée par l'étude comme étant l'âge limite influençant significativement le pronostic de l'AVB^[225].

Le pronostic des enfants opérés d'AVB à plus de 100 jours de vie était analysé préalablement par Davenport dans une étude rétrospective de 1980 à 2000 est globalement plus mauvais^[226].

Enfin, l'impact de l'AK sur le pronostic est clairement démontré à travers le programme taiwanais de dépistage néonatal de l'AVB^[123].

❖ **Durée des symptômes en pré-Kasai :**

Très récemment, Nakamura avait rapporté dans une étude rétrospective que le délai entre la constatation des premières selles décolorées et l'intervention du Kasai était prédictif du pronostic. Un délai > 60 jours influence négativement la survie à court et à long terme^[227].

2.9.1.2. Type d'AVB :

Selon les données du JBAR, le type anatomique d'AVB influence le pronostic avec un taux de clairance de l'ictère et une SFN meilleurs dans le type I-cyst puis II puis I et puis III^[6]. Le sous-type (a, b, c et d) et le sous-groupe (α , β , γ , μ , ν et o) peuvent également influencer le TCI^[6].

L'impact du type est également retrouvé dans la large étude multicentrique des pays nordiques (meilleur pronostic dans le type I ou II versus III)^[121], dans la série française (meilleur pronostic dans le type I puis II puis III et puis IV)^[120].

Le type anatomique conditionne le pronostic avec un risque de décès / transplantation élevé dans les types Ohi II et III de la classification américaine versus type I (hazard ratio de 2,03) et dans les sous-types b, c et d versus a (hazard ratio de 4,31) selon une étude américaine incluant 244 cas d'AVB^[50].

Davenport a mentionné l'influence de la présence éventuelle d'une malformation kystique associée (Cystic-BA). Le pronostic post-Kasaï paraît meilleur dans les AVB kystiques que dans les AVB non kystiques, (Figure 32)^[122].

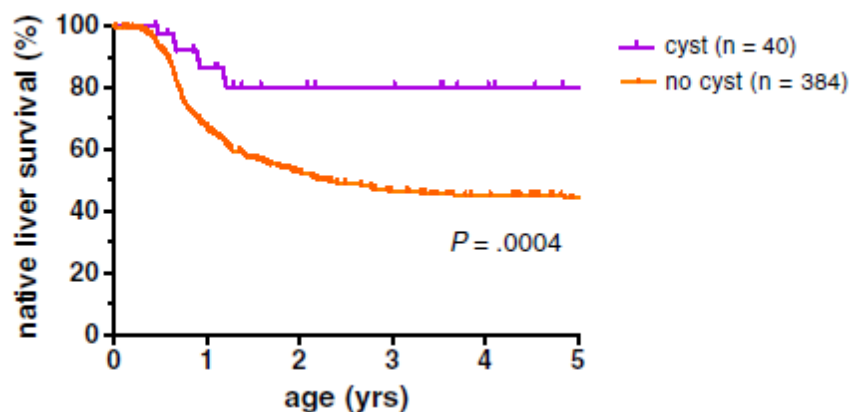


Figure 32 : Influence de la présence d'une malformation kystique sur la survie avec le foie natif d'après Davenport^[121]

2.9.1.3. L'association à une malformation :

Le caractère isolé de l'AVB (AVB non syndromique) est associé à un meilleur pronostic. La présence en revanche d'une malformation notamment splénique (BASM) est associée à un pronostic plus défavorable^[50,117,120,122].

Dans une étude monocentrique chinoise analysant les facteurs prédictifs d'un échec du Kasai : la présence d'une malformation associée était considérée comme un facteur déterminant (risque relatif estimé à 1,90 en analyse univariée)^[228].

L'existence d'une malformation associée incluant les malformations splénique (BASM) n'était pas associée à un faible TCI ou un taux plus bas de SFN selon les données de l'étude multicentrique des pays nordiques^[121]. Cette constatation est probablement liée à un diagnostic d'AVB plus précoce (et donc un AK plus bas) facilité par la recherche systématique d'une malformation associée dans le cadre d'un bilan malformatif.

2.9.1.4. Infection associée :

L'implication des virus dans la pathogénie de l'AVB est bien connue notamment pour le CMV. Ce dernier pourrait avoir même un impact sur le pronostic et les formes d'AVB associée à l'infection CMV semblent être associées à un pronostic plus défavorable et une mauvaise réponse au Kasai^[48]. Davenport avait même rapporté un APRi au moment du Kasai plus élevé dans le groupe d'AVB-CMV que dans les autres groupes (formes isolées, syndromiques ou kystiques)^[7]. Dans une étude rétrospective sud-africaine, le pronostic de 21 cas d'AVB-CMV était mauvais (3 décès et taux élevé d'atteinte hépatique sévère et précoce)^[229].

Enfin, le pronostic des cas associés au CMV était comparé à celui des AVB non associé au CMV dans une autre étude rétrospective monocentrique britannique et était plus mauvais^[230].

Ces constatations n'étaient pas partagées par une étude allemande rétrospective monocentrique dans laquelle la présence de virus hépatotropes n'influçait pas le pronostic en post-Kasai^[231].

2.9.1.5. Anatomopathologie peropératoire :

Plusieurs études rapportent l'association entre l'anatomopathologie peropératoire du reliquat biliaire et du foie et le pronostic post-opératoire de l'AVB mais restent non concluantes du fait de l'absence d'un score histopathologique universellement reconnu^[223].

❖ Aspect macroscopique et histopathologie du reliquat biliaire :

Kasai lui-même était le premier à rapporter l'existence d'une étroite relation entre la taille du reliquat biliaire au niveau de la plaque hilare et le flux biliaire post-Kasai^[223]. D'autres études anciennes suggéraient un meilleur résultat de l'HPE possible seulement en cas de présence de canalicules biliaires à large diamètre (> 300µm) étant donnée qu'il est peu probable d'avoir un flux biliaire en cas de canicules biliaires absents ou de petit diamètre^[6].

La plus large étude était celle du King's College Hospital du Royaume-Uni incluant 205 cas d'AVB^[232]. Un score histologique était établi en fonction du nombre et de la taille des canalicules biliaires et du degré d'inflammation portale au niveau d'une section du reliquat biliaire réséqué faite dans les marges de la plaque hilaire. 6 stades étaient identifiés (Figure 33) :

1. ≥ 1 canalicules de gros diamètre ($>300 \mu\text{m}$)
2. ≥ 4 canalicules de diamètre moyen (100 to 300 μm)
3. ≥ 20 petits canalicules (diamètre $< 100 \mu\text{m}$) et ou 1 à 3 canalicules de moyen diamètre
4. ≥ 5 petits canalicules
5. ≥ 1 petit canalicule
6. Pas de canalicules

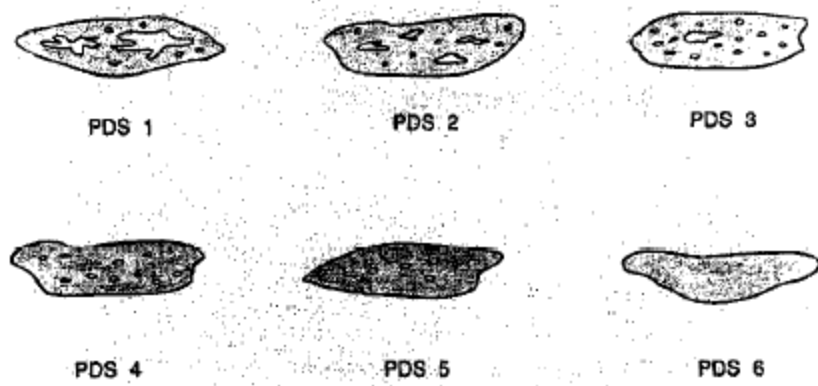


Figure 33 : Schéma représentatif du score ducto-portal d'après Tan^[233]

L'inflammation portale était également classée en 4 stades : pas d'inflammation, inflammation légère, modérée et sévère.

Cette étude n'a pas montré une différence de pronostic (en terme de survie) entre les stades 1-2 et 3-4. Seuls les stades 5 et 6 avaient un taux de survie plus bas que les autres stades. En revanche, l'absence d'inflammation portale était associée à un mauvais pronostic^[232].

Une étude monocentrique danoise incluant 40 cas d'AVB bénéficiant d'un examen histologique de la plaque hilaire a conclu à une corrélation positive entre le nombre, la longueur maximale mesurable des canicules biliaires et une moindre prolifération ductulaire et le pronostic d'AVB^[233].

D'autres études plus récentes n'ont pas trouvé de corrélation entre la taille des canalicules biliaires et le pronostic post-Kasai^[234,235].

❖ Histologie du foie :

En dehors du reliquat biliaire, le degré de fibrose hépatique au moment du Kasai peut avoir une valeur pronostique^[236-240].

Quelques marqueurs immuno-histochimiques étaient considérées selon plusieurs études comme étant des facteurs prédictifs du pronostic d'AVB : actine et myosine, PCNA « proliferating cell nuclear antigen », α -SMA « α -smooth-muscle-actin », collagen-1, CD34, CK7 « cytokeratin 7 »^[223].

La valeur pronostique de l'histologie du foie était considérée par contre comme limitée selon une étude polonaise incluant 142 cas d'AVB^[241].

Enfin, Daveport avait proposé un score de 4 paramètres pour caractériser l'aspect macroscopique à l'HPE (consistance du foie, la taille du reliquat portal, présence d'une HTP et d'anomalies extra-hépatiques) qui pourrait avoir une valeur prédictive du pronostic en post-HPE^[242].

2.9.1.6. Technique chirurgicale et expérience du chirurgien :

❖ Expérience du chirurgien :

L'expérience du chirurgien familiarisé avec l'AVB influence non seulement le diagnostic et la prise en charge de l'AVB mais également son pronostic ultérieur^[6]. Davenport a proposé un seuil annuel de 5 cas comme étant déterminant pour l'expérience du centre de chirurgie^[1] sur les données d'une ancienne étude rétrospective multicentrique (1993-1995) menée au Royaume-Uni et en Irlande incluant 91 cas d'AVB opérés^[243].

L'effet de l'expérience apparait également à travers un taux de succès du Kasai plus élevé dans les pays asiatiques (opérant un nombre très important de cas) qu'europeens poussant ces derniers à opter pour une politique de centralisation de la prise en charge des AVB^[210] comme c'est le cas du Royaume-Uni et pays du Galles (3 centres seulement)^[122] et de la Finlande (1 seul centre)^[244].

❖ Technique chirurgicale :

- Niveau de dissection du reliquat biliaire et standardisation du Kasai :

Dans une étude rétrospective monocentrique japonaise incluant 256 cas d'AVB opérés entre 1972 et 2014, 4 groupes étaient individualisés selon la technique chirurgicale utilisée^[245] (Figure 34) : Groupe 1 : Double anse en Y de 1972-1981 ; Groupe 2 : Technique de Suruga II de 1982-1991 ; Groupe 3 : Anse en Y avec Valve de 1992-2000 ; Groupe 4 : anse en Y avec valve en éperon de 2000-2014.

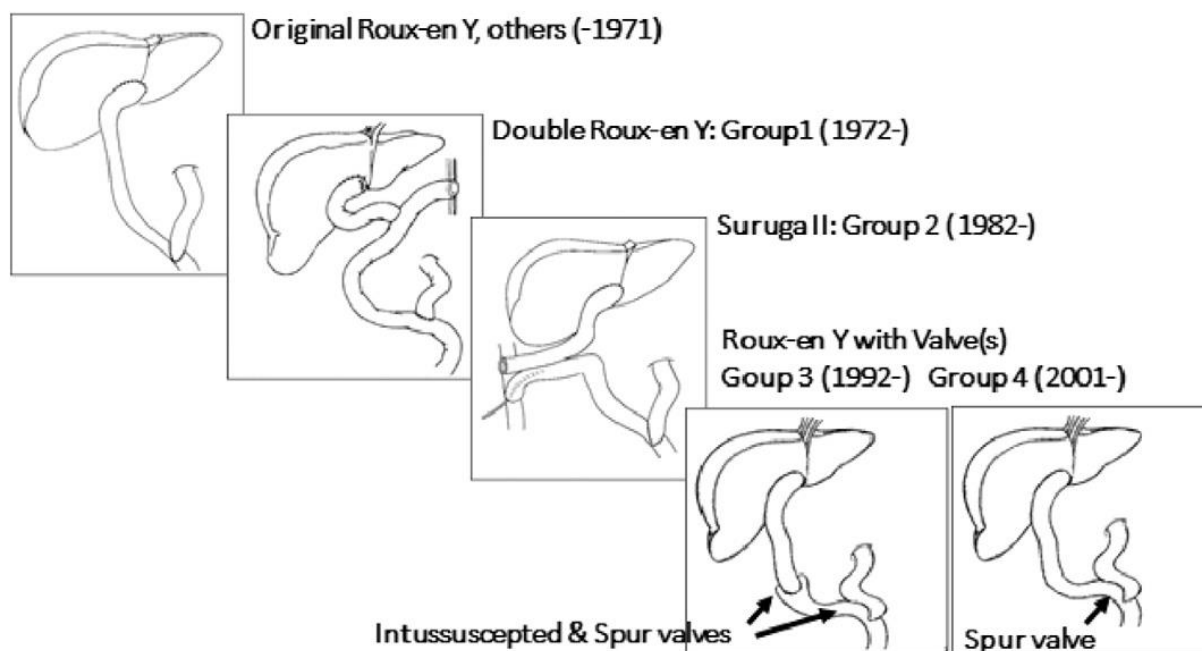


Figure 34 : Modification de la technique de reconstruction dans l'intervention du Kasai utilisée dans l'hôpital universitaire de Tohoku à Tokyo^[245]

Le niveau de dissection du reliquat fibreux diffère selon la période : peu profond dans le groupe 1 et 2, extensif et profond au-delà de la capsule hépatique dans le groupe 3 et jusqu'au niveau de la capsule hépatique dans le groupe 4 (technique actuelle standardisée qui est associée au meilleur pronostic), (Figure 35)^[245].

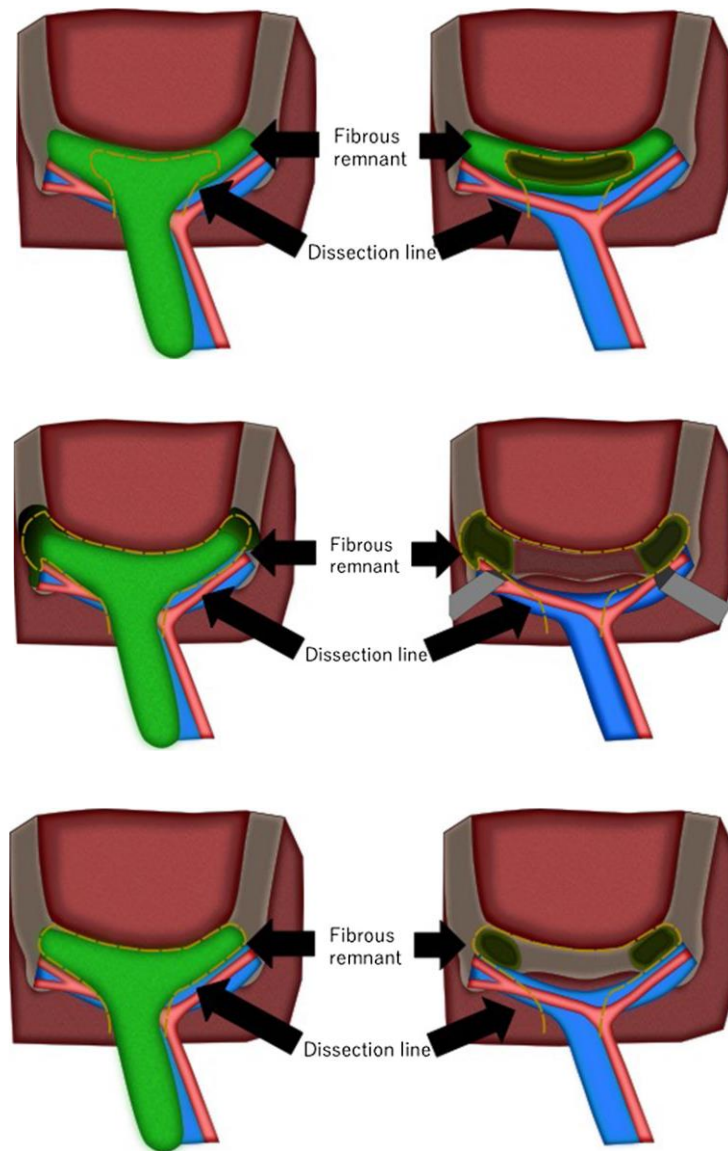


Figure 35 : Schéma illustratif du niveau de dissection du reliquat fibreux dans l'intervention du Kasai : A : peu profond. B : profond. C : au niveau de la capsule hépatique^[258]

La longueur de l'anse montée en Y peut conditionner le pronostic en modifiant la fréquence de survenue des cholangites. Selon les données du JBAR, une longueur < 40 cm est associée à un risque plus important de cholangite (45 %) qu'en cas de longueur > 40 cm (40 %)^[92]. La longueur classique de 55 cm inadaptée aux nouveau-nés de moins de 3 kg était également réduite et customisée à 10 cm/kg de poids par l'équipe de Nio^[245].

Enfin, comme cité précédemment, le Kasai par voie laparoscopique était supérieur au Kasai classique en terme de réduction des complications péri-opératoires (saignement, durée de drainage et de l'analgésie post-opératoire) sans modification du pronostic à court terme (TCI et

de SFN à 1 an post-Kasaï) selon une récente étude japonaise multicentrique^[222]. Contrairement aux pays européens, la pratique du Kasaï laparoscopique est fréquente dans les pays de l'Asie de l'Est et les études comparant les 2 techniques sont nombreuses^[210].

2.9.1.7. Marqueurs biologiques :

❖ L'APRi :

L'APRi initialement développé comme un marqueur non invasif prédictif de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C pourrait avoir une valeur pronostique dans l'AVB.

Dans une étude chinoise monocentrique incluant 91 cas d'AVB opéré, l'APRi pré-Kasaï était bien corrélé à la sévérité de la fibrose hépatique appréciée par le score de métavir. Une valeur limite de 0,95 était proposée pour prédire une fibrose significative avec une sensibilité de 60,6 % et une spécificité de 76 % et une valeur de 1,66 pour prédire une cirrhose avec une sensibilité de 70,6 % et une spécificité de 82,7 %. Une valeur d'APRI pré-Kasaï > 0,60 était prédictive de la persistance de l'ictère avec une sensibilité de 66,7 % et une spécificité de 83,3 %, une précision de 68,9 % et un Odds Ratio de 7^[246].

Dans une étude finlandaise incluant 29 cas d'AVB opérés, l'APRi pré-Kasaï était corrélé positivement avec le degré de fibrose portale, l'expression de l' α -SMA et le nombre de micro-vaisseaux CD34+ mais non corrélé avec le score Métavir^[247].

Une corrélation avec l'importance de la fibrose et une valeur pronostique prédictive de l'APRi pré-Kasaï étaient retrouvées dans une autre étude monocentrique britannique^[248].

Nous avons cité antérieurement la valeur prédictive de l'APRi du développement de VO et du risque hémorragique.

❖ Autres marqueurs :

Un taux plus bas de phosphatases alcalines (PAL) était associé à un meilleur pronostic à court terme selon une étude égyptienne rétrospective incluant 107 cas d'AVB opérés. Un taux de PAL < une valeur limite de 532,5 UI/l était prédictif d'un succès du Kasaï avec une sensibilité de 75,9 % et une spécificité de 74,4 %^[249].

D'autres marqueurs biologiques pré-Kasaï pourraient prédire un mauvais pronostic de l'AVB : un taux sérique élevé d'acide hyaluronique et un taux bas d'acide D-glutarique urinaire^[223].

2.9.1.8. L'état nutritionnel :

L'état nutritionnel pré-HPE pourrait influencer le pronostic ultérieur de l'AVB en terme de survenue de cholangite, de clairance de l'ictère et de survie^[132].

2.9.2. Facteurs pronostiques post-opératoires :

2.9.2.1. Cholangites ascendantes :

La survenue de cholangite est le principal facteur post-opératoire influençant le pronostic de l'AVB. L'impact négatif des cholangites sur le pronostic à court et à long terme est souligné dans plusieurs études^[235,250-252]

Dans la large étude multicentrique nord-américaine (1997-2000), Shneider n'a pas trouvé d'association entre la survenue de cholangite et un plus mauvais pronostic à court terme rattachant cette constatation à un risque plus important de cholangite chez les enfants ayant un meilleur drainage biliaire (comme c'était constaté dans l'étude indienne suscitée) ou à une meilleure efficacité des thérapeutiques utilisées dans la cholangite)^[117].

2.9.2.2. La présence de lésions kystiques intra-hépatique :

Comme cité précédemment, le développement post-opératoire de lésions kystiques intra-hépatiques (les bilomes en particulier) est associé à un risque plus important de cholangite récurrente et un mauvais pronostic en terme de survie et de nécessité de transplantation s'il ne sont pas traités^[133,187,188].

2.9.2.3. Clairance de l'ictère et pronostic :

Considéré comme le meilleur indicateur du succès du Kasai, la clairance de l'ictère (CI) étroitement liée à l'âge au Kasai est associé à un meilleur pronostic de l'AVB à court et à long terme^[121,253].

La rapidité avec laquelle la bilirubine totale baisse en post-Kasai est déterminante pour le pronostic^[118,119]

Dans une récente étude finlandaise, le développement de cirrhose était prédit par un TBT et un taux de bilirubine conjuguée (TBC) > 12,5 µmol/l et > 7,5 µmol/l respectivement à 3 mois ou > 7,5 µmol/l et > 2,5 µmol/l respectivement à 6 mois post-Kasai. Un TBT et un TBC < 12,5 µmol/l et < 7,5 µmol/l à 3 mois et < 7,5 µmol/l et < 2,5 µmol/l respectivement à 6 mois post-Kasai améliore significativement la SFN^[254].

L'importance d'une clairance rapide de l'ictère est retrouvée également dans une récente étude chinoise rétrospective. Une clairance très précoce à moins de 4 semaines post-Kasaï était associée à un meilleur taux de SFN^[211].

Enfin, une baisse de plus de 20 % du TBT à J7 post-Kasaï (ratio TBT pré-Kasaï /TBT à J7 post-Kasaï < 0,8) était prédictive d'un bon pronostic avec une meilleur SFN à 5 ans selon les données d'une étude monocentrique thaïlandaise^[255].

2.9.2.4. Autres paramètres biologiques :

En dehors de la bilirubine totale, d'autres paramètres biologiques post-opératoires peuvent être indicateurs du pronostic à court et à long terme : taux de GGT, APRI, albuminémie, ASAT^[235,256,257].

2.9.2.5. Autres facteurs post-opératoires :

Nous avons discuté antérieurement l'impact éventuel des traitements adjuvants du Kasaï (en particulier la corticothérapie et de l'AUDC) sur le pronostic et l'absence de preuve de leur efficacité malgré leur large utilisation.

Comme cité précédemment, un retard de croissance en post-opératoire était associé à un risque de décès ou de transplantation avant 2 ans et l'association d'un TBT intermédiaire entre 20 et 60 mg/l à et d'un mauvais z score pour le poids à 3 mois post-Kasaï pourrait représenter un indicateur de mauvais pronostic à court terme selon les résultats d'une étude menée par le BARC^[142].

L'HTP et ses complications en particulier l'ascite et le saignement variqueux impactent négativement la survie^[168,258].

Enfin, nous avons cité précédemment, l'impact négatif sur le pronostic de la présence d'une hypertension porto-pulmonaire, d'un syndrome hépato-pulmonaire ou d'une néoplasie hépatique.

2.10. DEPISTAGE DE L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

2.10.1. Historique du dépistage de l'AVB :

L'AVB remplit tous les critères de Wilson et Jungner destinés à considérer une maladie comme un bon candidat au dépistage en masse^[259]. Sasaki était le premier à proposer un dépistage de l'AVB par mesure de l'acide glycocholique ou chénodésoxycholique dans le papier buvard étant donné que ces fractions libres d'acides biliaires sériques étaient élevées dans l'AVB. Le premier véritable dépistage de l'AVB a eu lieu au Japon dans les années 80 menée par Matsui et col de 1987 à 1992 dans la préfecture de Tochigi en utilisant comme moyen de dépistage le dosage de l'acide biliaire 3 α -hydroxy total dans le papier buvard. Cette méthode était abandonnée au vu de sa faible sensibilité^[259]. L'idée d'utiliser une échelle colorimétrique des selles (ECS) venait également de Matsui qui débutait le dépistage en utilisant cette échelle de 1994 à 2011. Dans la même période, un dépistage basé sur l'examen clinique en repérant les nouveau-nés ayant un ictère persistant au-delà de 2 semaine et en dosant par la suite le taux de bilirubine conjuguée (TBC) avait eu lieu au Royaume-Uni en 1993 dans le cadre d'un programme de prévention destiné à améliorer le pronostic des maladies hépato-biliaires infantiles^[259].

2.10.2. Moyen de dépistage :

2.10.2.1. Examen clinique :

Le dépistage par l'examen clinique lancé au Royaume-Uni présente beaucoup d'inconvénients : le premier est celui du seuil de détection clinique de l'hyperbilirubinémie (50 mg/l), le deuxième vient du fait que la majorité des ictères néonataux prolongés soit encore à bilirubine libre (ictère au lait de mère notamment) et le troisième est lié à la variabilité inter-observationnelle dans la détection clinique de l'ictère^[260].

2.10.2.2. Echelle colorimétrique des selles :

Repose sur l'utilisation d'une carte avec couleur normale et anormale (pâle) des selles à donner aux soignants qui notifient par appel téléphonique les selles anormales au moment de la visite de routine de 1 mois^[260]. L'innovation était d'inclure des applications mobiles en utilisant la caméra des smartphones^[210]. L'ECS est sans doute le moyen de dépistage le plus largement utilisés à travers le monde.

Le Taiwan a débuté un dépistage régional dans 4 régions de 2002 à 2003 puis généralisé à partir de 2004 (premier pays au monde à opter pour un dépistage national)^[123]. Le Japon a généralisé

le dépistage en 2012^[259]. Le dépistage par ECS avec des programmes et des échelles variés était débuté dans d'autres pays : l'Allemagne, la suisse, le Canada et le Brésil^[260]. Quelques exemples d'ECS sont illustrés dans l'annexe 2.

2.10.2.3. Mesure de la bilirubine conjuguée néonatale :

Représente une autre méthode de dépistage en masse de l'AVB et s'appuie sur le fait que l'élévation du TBC et du rapport TBC/TBT commence dès la naissance chez les enfants atteints d'AVB³⁶. Cette méthode présente par contre des inconvénients : variabilité des normes de bilirubine conjuguée entre les laboratoires ; un TBC plus élevé dans les 24-48 heures de vie chez les nouveau-nés de race noire par rapport aux autres races ; un niveau très élevé de coordination entre les services de néonatalogie et les médecins traitants pour assurer la réalisation d'un 2^{ème} dosage de la bilirubine conjuguée à 2 semaines de vie chez les enfants ayant un TBC initial élevé ; et un coût éventuellement plus élevé par rapport à l'ECS^[260]. Le dépistage par bilirubine conjuguée est la méthode utilisée dans beaucoup de régions des USA (Houston and Rio Grande Valley, Salt lake City et quelques régions de l'Utah, San Antonio et New orleans)^[260].

2.10.2.4. Mesure des acides biliaires :

Une étude chinoise a montré que le dosage du taurocholate à 3-4 jour de vie dans le papier buvard par spectrométrie de masse en Tandem était élevé chez les nouveau-nés atteints d'AVB et pourrait représenter une méthode de dépistage néonatal^[261].

2.10.3. Impact du dépistage de l'AVB sur le pronostic :

Le dépistage de l'AVB en période néonatale permet un diagnostic et une cure chirurgicale plus précoce et améliore sans doute le pronostic de l'AVB à court et à long terme. Dans l'étude nationale taiwanaise évaluant l'effet du programme de dépistage sur le pronostic de l'AVB^[123], le TCI était plus élevé (60,8 % versus 34,8 %) après instauration du dépistage (2002-2005) qu'avant (1990-2000). La SFN sans ictère à 3 ans et 5 ans était meilleure également (56,9 % versus 31,5 % et 64,3 % versus 27,3 % respectivement avant et après instauration du dépistage.

Chapitre III :

Méthodes

3.1. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive d'une série de cas d'atrésie des voies biliaires avec un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 12 mois de vie.

3.2. PERIODE ET LIEU DE L'ETUDE :

L'étude est menée au service de pédiatrie du Mansourah-EHS Sidi Mabrouk de Constantine sur une période de 4 ans et demi du 01 janvier 2017 au 30 juin 2021.

3.3. POPULATION ÉTUDIÉE :

Les patients sont recrutés à partir des consultations et des hospitalisations dans le service de pédiatrie du Mansourah mais également des orientations en post-opératoire des nourrissons atteints d'AVB opérés en chirurgie pédiatrique. Les patients sont originaires de la wilaya de Constantine mais également d'autres wilayas.

Les patients inclus dans notre étude répondent aux critères suivants :

❖ Critères d'inclusion :

- Tous les enfants nés dans la période d'étude.
- Atteints d'atrésie des voies biliaires confirmée.
- Suivis en consultation d'hépatologie pédiatrique de notre service.
- Ayant cumulé 12 mois de vie ou décédé avant cet âge en fin d'étude.

❖ Critères d'exclusion :

- Les enfants nés antérieurement à la période d'étude.
- Les enfants présentant une cholestase à début néonatal suspecte d'atrésie des voies biliaires mais non confirmée.
- Les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires opérés à l'EHS SMK de Constantine mais ne bénéficiant pas de suivi post-opératoire à notre niveau.
- Les enfants n'ayant pas atteint l'âge de 12 mois de vie en fin d'étude.

3.4. DONNÉES COLLECTÉES :

3.4.1. Types de données :

Les données suivantes étaient collectées pour chaque cas :

- Date de naissance, sexe, date au début du suivi (recrutement), lieu de naissance, wilaya de résidence.

- Date du Kasai (pour les cas opérés).
- Forme et type anatomique d'AVB.
- Bilan biologique pré-Kasai (ou au diagnostic pour les cas non opérés).
- Histologie du foie en per-Kasai.
- Aspect des selles en post-Kasai.
- Présence éventuelle d'une complication post-opératoire.
- Taux de bilirubine totale à 3 mois, 6 mois et 12 mois post-Kasai.
- Paramètres anthropométriques à la naissance, au recrutement, à 6, 9 et 12 mois de vie.
- Date de survenue d'une complication éventuelle (ascite, hémorragie digestive, cholangite ascendante, prurit).
- Date et cause du décès.
- Bilan biologique à 1 an pour les cas d'AVB survivant avec leur foie natif.
- Données relatives aux circonstances du diagnostic : âge aux premiers symptômes et à la première consultation, nombre de consultation avant la suspicion du diagnostic d'AVB, diagnostics évoqués hors AVB, âge à la première échographie hépatique et son caractère évocateur ou non d'AVB, âge au premier bilan biologique réalisé, réalisation éventuelle d'une bili-IRM, âge à la suspicion du diagnostic d'AVB, âge à l'orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique.
- Données relatives à la prise en charge nutritionnelle : âge au début de la prise en charge nutritionnelle, type de lait utilisé, utilisation éventuelle de complément nutritionnel oraux, recours éventuel à l'alimentation entérale, vitaminothérapie ADEK.
- Données relatives au traitement adjuvant : acide urso-désoxycholique, rifampicine.
- Données relatives à la vaccination : date de la vaccination à la naissance, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 11^{ème} mois.
- Donnée relatives à la transplantation hépatique : date et lieu, survie en post-transplantation.

Classification de l'AVB :

Nous avons opté dans notre étude pour la classification japonaise⁵ qui est la plus communément utilisée et qui comprend 3 types anatomiques selon le niveau le plus proximal d'obstruction des voies biliaires extra-hépatique (VBEH) :

- Type I qui une perméabilité luminale qui descend jusqu'au cholédoque et jusqu'au canal cystique.

- Type II qui a une perméabilité jusqu'au niveau du canal hépatique commun.
- Type III qui est une atrésie extra-hépatique complète.

Le sous-type I kystique (*cystic-Biliary Atresia*) n'a pas été précisé dans notre étude.

Le type d'AVB selon classification française (en 4 types) était également évalué :

- Type I : Atrésie de la voie biliaire principale.
 - Type II : Kyste hilaire hépatique communiquant avec des voies biliaires intra-hépatique (VBIH) dystrophiques.
 - Type III : Vésicule biliaire, canal cystique et voie biliaire principale visibles. Le niveau le plus proximal d'obstruction des VBEH est situé au niveau de la plaque hilaire (concordance avec le type 3 de la classification japonaise) et la vésicule biliaire contient un liquide non biliaire.
 - Type IV : atrésie complète de tout l'arbre biliaire extra-hépatique.
- ❖ 3 catégories d'AVB en fonction de la présence éventuelle d'une malformation associée étaient individualisées dans notre étude :
- AVB isolée.
 - AVB associée à une malformation splénique (BASM : *Biliary Atresia Spleen Malformation*).
 - AVB syndromique hors BASM.
- ❖ En dehors des constatations peropératoires, un bilan malformatif minimal était réalisé incluant une échocardiographie, des radiographies du thorax et du rachis et une échographie abdomino-pelvienne.

Paramètres biologiques :

- ❖ Le bilan biologique pré-Kasaï évalué dans l'étude inclue :
- Une formule numération sanguine (FNS) pour le taux de plaquettes exprimé en éléments x 10⁹/l.
 - Un bilan hépatique : taux de bilirubine totale (TBT) et conjuguée (TBC) exprimée en mg/l, Aspartate Aminotransferase (ASAT) exprimé en UI/l, Alanine Aminotransferase (ALAT) exprimé en UI/l, albuminémie exprimée en g/l, taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage (%), taux de phosphatase alcaline (PAL) exprimé en UI/l et taux de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) exprimé en UI/l.

- ❖ Le TBT à 3, 6 et 12 mois post-Kasaï est exprimée en mg/l.
- ❖ Le bilan biologique à 1 an de vie inclue tous les paramètres permettant de calculer le PELD score, l'APRi et le VPR (voir ci-dessous) pour les cas d'AVB survivants à 1 an de vie avec leur foie natif à savoir : FNS, TBT, albuminémie, ASAT, INR.

Pronostic de l'AVB :

- ❖ La clairance de l'ictère est définie dans notre étude par un TBT < 20 mg/l à 6 mois post-Kasaï.
- ❖ La survie globale et la survie avec foie natif sont appréciées à 1 an de vie et sont exprimées en pourcentage de survivants avec foie natif, de survivants avec transplantation et de pourcentage de décédés ainsi qu'en taux de survie.
- ❖ Les complications péri-opératoires sont définies par la survenue de complications médicales et ou chirurgicales dans les 30 jours suivant le Kasaï.
 - Les complications médicales évaluées dans l'étude sont la cholangite et la décompensation oedémato-ascitique. La survenue d'autres complications médicales (infection, complications respiratoires ou thromboembolique...) n'a pas été évaluée.
 - Les principales complications chirurgicales décrites en post-Kasaï sont recherchées : fuite biliaire, fistule, hernie inguinale...
- ❖ Les complications suivantes sont évaluées au cours du suivi :
 - **Cholangite ascendante** : les cas de cholangite confirmée ou suspecte selon les critères de Tokyo 2018¹³⁷ sont prises en compte :
 - ➔ Une cholangite aigue confirmée est définie par une fièvre (T > 38 °C) depuis 24 heures avec ou sans hémoculture positive sans autre cause infectieuse identifiée avec syndrome inflammatoire biologique (augmentation de la CRP et des globules blancs) et une augmentation du TBT.
 - ➔ Une cholangite suspectée est définie par une augmentation aigue du TBT avec changement de la coloration des selles avec ou sans fièvre avec ou sans syndrome inflammatoire biologique sans aucune évidence d'une infection extra-hépatique et ou d'une étiologie échographique (ex : lithiase).
 - **Ascite** : sont prises en compte les ascites évidentes cliniquement et ou les ascites diagnostiquées échographiquement.
 - **Hémorragie digestive** : sont prises en compte les hémorragies digestives haute type hématémèse ou méléna.

- **Les varices** peuvent être œsophagiennes (VO), oesogastriques (VOG) ou gastriques isolés (VGI).

Les VO sont classées en 3 grades :

- Grade I : varices s'aplatissant à l'insufflation.
- Grade II : varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation avec intervalle de muqueuse saine occupant au moins un tiers de la lumière œsophagienne, non confluentes.
- Grade III : grosses varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation, occupant plus du tiers de la lumière œsophagienne, confluentes.

Le type I ou II des VOG n'est pas spécifié dans l'étude.

La présence d'une gastropathie hypertensive isolée ou associée aux varices est précisée.

- **Le prurit** : la survenue du prurit et son âge d'apparition en mois sont précisés.
- **Les autres complications** à type de syndrome hépato-pulmonaire, d'hypertension porto-pulmonaire, de néoplasie hépatique, d'hypersplénisme exceptionnellement rencontrées à court terme et la présence de lésions kystiques des VBIH n'ont pas fait l'objet d'évaluation.
- **Les déficits en vitamines liposolubles, en oligo-éléments et l'ostéodystrophie hépatique** n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans notre étude.

❖ Paramètres anthropométriques :

- Le poids exprimé en Kg est mesuré au moyen d'un pèse-bébé chez un nourrisson préalablement dévêtu, couche vide et en préprandial.
- La taille est mesurée au moyen d'une toise en position couchée et exprimée en cm.
- Le périmètre crânien et le périmètre brachial sont mesurée par un ruban-mètre et exprimés en cm.
- Les indices anthropométriques suivants sont calculés par l'application : **ANTHROCALC (anthropometric calculator)** en utilisant comme population de référence les données de l'OMS (*WHO Growth charts*) :
 - Poids pour l'âge exprimé en déviation standard et répertorié en 2 groupes : < - 2DS et \geq - 2DS (Z-score poids < -2 ou \geq 2).
 - Taille pour l'âge exprimée en déviation standard et répertoriée en 2 groupes : < - 2DS et \geq - 2DS (Z-score taille < -2 ou \geq 2).

- **Le rapport poids/ taille (PT)** = poids de l'enfant /poids de référence par rapport à la taille de l'enfant est exprimé en pourcentage et il permet de classer l'état nutritionnel en 4 stades en selon la classification de WATERLOW :
 - Etat nutritionnel normal : $PT \geq 90 \%$
 - Dénutrition légère : PT entre 80-89 %
 - Dénutrition modérée : PT entre 70-79 %
 - Dénutrition sévère : $PT < 70\%$
- **Le rapport PB/PC** = périmètre brachial / périmètre crânien, il permet de répertorier l'état de dénutrition en 3 stades :
 - Pas de dénutrition : $PB/PC > 0,28$
 - Présence d'une dénutrition modérée : PB/PC entre 0,25 et 0,28
 - Présence d'une dénutrition grave $PB/PC < 0,25$

❖ Indices calculés ayant une valeur pronostique :

- **PELD score** « *Pediatric End Stage Liver Disease* » score = 0.436 (Age < 1 an) - $0.687 \times \text{Loge}(\text{albumine en g/dL}) + 0.480 \times \text{Loge}(\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 1.857 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 0.667$ (en cas de présence d'une dénutrition <-2DS).
- **APRI** « *ASAT-platelet ratio index* » = $\text{ASAT}/\text{limite supérieure normale pour l'âge (valeur fixée dans l'étude à 60 UI/l)} / \text{taux de plaquettes } (10^9/l) \times 100$.
- **VPR** « *Varices prediction rule* » = $\text{Albuminémie (g/dl)} \times \text{taux de plaquettes } (10^9/l) / 1000$.

Prise en charge thérapeutique :

- ❖ Les données relatives à l'antibiothérapie prophylactique n'ont pas été évaluées. A partir de janvier 2020, une politique d'antibioprophylaxie était appliquée pour tous les cas d'AVB opérés en utilisant du Triméthoprim-Sulfaméthoxasole par voie orale à raison de 20 mg/kg/j en 2 prises durant les 6 premiers mois post-Kasaï.
- ❖ Les données relatives à la corticothérapie n'ont pas été également évaluées étant donné qu'elle n'est pas préconisée comme traitement adjuvant en post-Kasaï.

3.4.2. Source des données :

Les données sont recueillies au recrutement du malade, à chaque consultation et à partir des dossiers d'hospitalisation.

Le rythme des consultations proposé en post-Kasaï est le suivant :

- 1, 2, 3, 6 et 12 mois post-Kasaï pour l'évaluation du succès du Kasaï.

- 6, 9 et 12 mois de vie pour les paramètres anthropométriques.
- Un rythme de suivi plus rapproché est préconisé en cas de complications ou d'échec avéré du Kasai.

Certaines données sont collectées à partir des comptes rendus opératoires, des dossiers médicaux et des comptes rendus d'hospitalisation en chirurgie pédiatrique à savoir : date du Kasai, type et forme d'AVB, bilan biologique et échographie préopératoires et complications post-opératoires éventuelles.

3.4.3. Questionnaire :

Un questionnaire (voir annexe 1) est établi pour recueillir toutes les données relatives à l'étude.

3.5. ANALYSE STATISTIQUE :

- Les variables qualitatives sont exprimées en nombres absolus et en pourcentages.
- Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne, la médiane, l'écart type et les extrêmes (minimum, maximum).
- Le test de chi 2 est utilisé pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes.
- Les facteurs pronostiques évalués dans l'étude sont : l'âge au Kasai, le type anatomique d'AVB, l'existence d'une malformation associée, la présence d'une cholangite, le degré de fibrose hépatique au moment du Kasai et la clairance de l'ictère.
- Le taux de survie à 12 mois est estimé par la méthode de Kaplan Meyer et la comparaison des courbes de survie est faite par le test du Log-Rank.
- Une valeur $p < 0,05$ est retenue comme seuil de significativité.
- L'intervalle de confiance est fixé à 95 %.
- Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique : SPSS version 26.

3.6. COLLABORATION SCIENTIFIQUE :

Ce travail était réalisé en collaboration avec :

- Le service de Chirurgie pédiatrique du Mansourah (EHS SMK)
- Le service de Néonatalogie du CHU de Constantine
- Le service de Radiologie pédiatrique du Mansourah (EHS SMK)
- Le service de Réanimation-anesthésie du Mansourah (EHS SMK)
- Le laboratoire central de biochimie du Mansourah (EHS SMK)

- Le service d'anatomopathologie du CHU de Constantine
- Le service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU de Constantine

3.7. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Cette étude est approuvée par le comité d'éthique du CHU de Constantine en étant conforme aux déclarations de Helsinki de 1975 (révisé en 1983).

Chapitre IV:

Résultats

4.1. DESCRIPTION GENERALE :

❖ Nombre de cas :

- Nombre total des cas diagnostiqués durant la période d'étude : **30 cas.**
- Nombre de cas inclus dans l'étude : nombre de cas suivi jusqu'à 12 mois de vie (en incluant les nourrissons décédés) : **24 cas.**
- Nombre de cas dont l'âge en fin d'étude est < 12 mois : **6 cas** (exclus de l'étude).

❖ Age au recrutement des nourrissons atteints d'AVB :

Moyenne d'âge : 97,08 j +/- 48,82, Médiane d'âge : 90,50 j (31 j-192 j).

❖ Le Sexe ratio :

Le sexe ratio est estimé à 1,4 (10 filles et 14 garçons), (Figure 1).

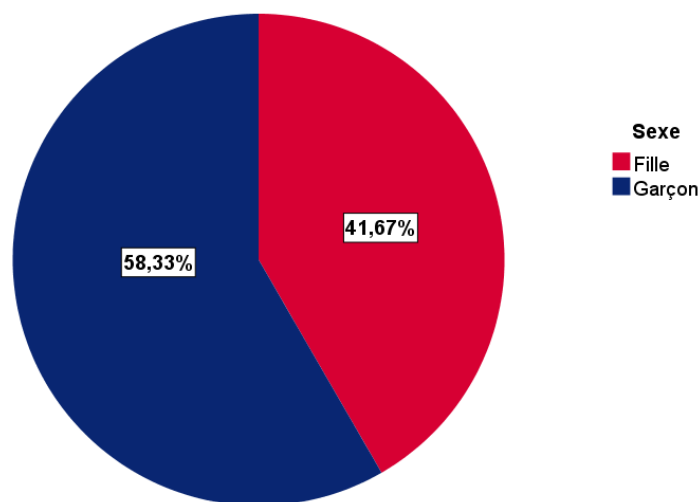


Figure 1 : Répartition des cas d'AVB selon le sexe, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Répartition selon la wilaya de naissance :

Trente-huit (37,5 %) des cas (9 cas) provenaient de la wilaya de Constantine, 16,67 % (4 cas) de la wilaya de Mila, 12,5 % (3 cas de Skikda), 8,33 % (2 cas d'Oum El Bouaghi) et le reste (25 % des cas) des autres wilayas (figure 2).

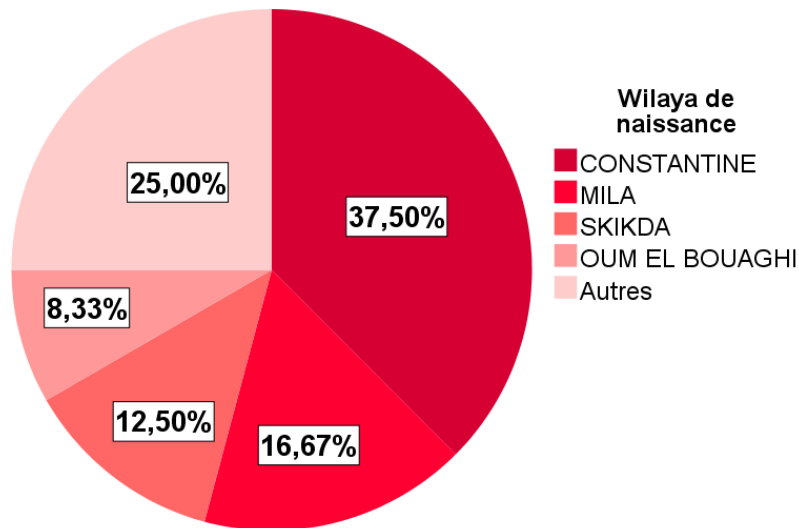


Figure 2 : Répartition des cas d'AVB selon la wilaya de naissance, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Proportion des nourrissons bénéficiant du Kasai :

20 nourrissons (83,33 % des cas) avaient bénéficié du Kasai tandis que 4 nourrissons (16,67 %) n'étaient pas opérés (Figure 3).

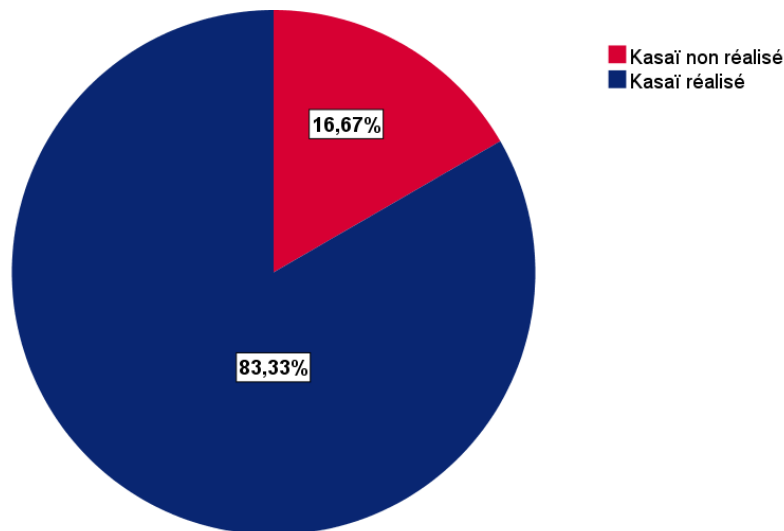


Figure 3 : Répartition des cas d'AVB selon la réalisation du Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Confirmation du diagnostic d'AVB :

Pour les cas opérés (83,33 %), le diagnostic d'AVB était confirmé en per-Kasai. Dans les cas non opérés, le diagnostic était confirmé au moment de l'exploration chirurgicale (sans Kasai) pour 2 cas (8,33 %), en per-transplantation hépatique pour 1 cas (4,17 %) et par la cholangio-pancréato-IRM (bili-IRM) dans 1 cas (4,17 %), (figure 4).

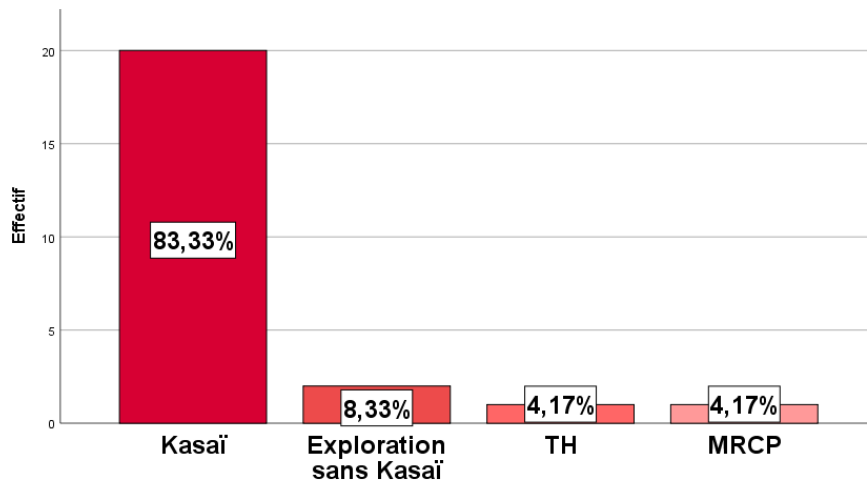


Figure 4 : Répartition des cas d'AVB selon la méthode diagnostique, EHS SMK, Constantine, 2022

MRCP : Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

❖ Lieu de réalisation du Kasaï :

La majorité (90 %) des enfants atteints d'AVB (18 parmi 20) était opérée au service de chirurgie pédiatrique de l'EHS SMK. Un enfant était opéré au CHU de Sétif et un autre au CHU d'Annaba.

❖ Age au Kasaï :

L'âge moyen au Kasaï est de 65,50 j +/- 18,64 avec une médiane de 63,50 j (29-113 j).

Répartition selon l'âge au Kasaï (figure 5) :

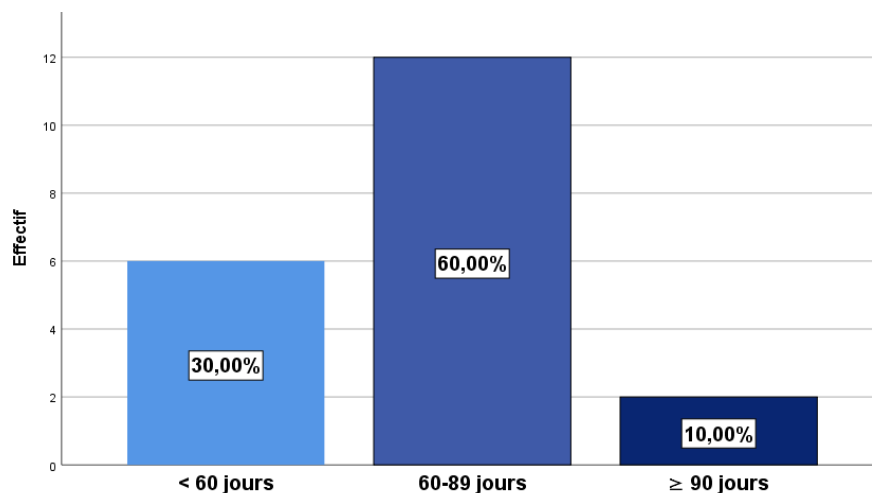


Figure 5 : Répartition des cas d'AVB selon les groupes d'âge au Kasaï, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Age au diagnostic des formes non opérées :

L'âge moyen au diagnostic des formes non opérées était de 141,25 +/- 57,54 avec une médiane de 163,5 j (57-181 j).

❖ Formes d'AVB :

L'AVB était isolée dans 66,67 % des cas (16 cas parmi 24) et syndromique dans 29,16 % des cas (7 cas) dont 2 cas (8,33 %) BASM (polysplénie) et 5 cas (20,83 %) d'AVB syndromique hors BASM. Le caractère syndromique ou non n'a pas pu être déterminé dans 1 cas d'AVB (4,17 %) qui n'a pas bénéficié d'exploration chirurgicale (figure 6).

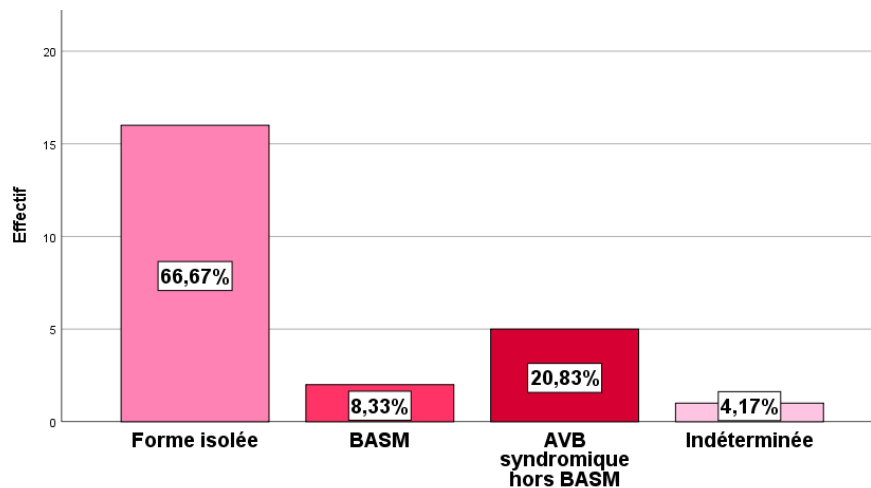


Figure 6 : Formes phénotypiques des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

Les malformations retrouvées par cas étaient les suivantes :

- Communication interventriculaire (CIV) /Dysmorphie faciale / Fente palatine
- Anomalie de naissance de l'artère hépatique commune (naissant du tronc coeliaque)
- Polysplénie
- Communication inter-auriculaire (CIA)
- Polysplénie avec mésentère commun incomplet
- Fente labiale isolée
- Dysmorphie faciale avec microcrânie sévère, malformation rotulienne

Par localisation, les malformations étaient cardiovasculaires (3 cas) dans 30 %, crânio-faciales (3 cas) dans 30 %, splénique (2 cas) dans 20 %, digestives (1 cas) dans 10 % et osseuse (1 cas) dans 10 % des cas. Aucune malformation rénale n'était retrouvée.

❖ Type anatomique de l'AVB :

● Classification japonaise :

22 cas parmi 24 (91,33 %) étaient des AVB de type III et 2 cas (8,33 %) des AVB de type II. Aucun cas n'était de type I (figure 7).

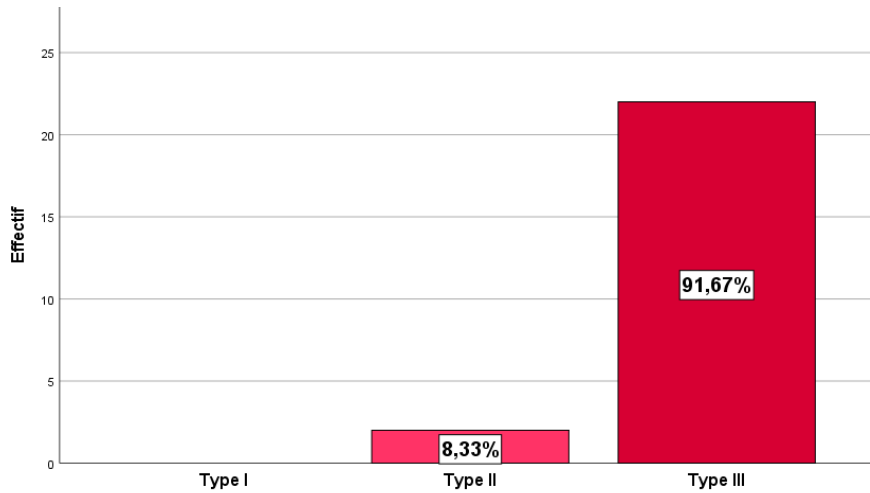


Figure 7 : Type anatomique des cas d'AVB selon la classification japonaise, EHS SMK Constantine, 2022

○ Classification française :

La répartition des cas selon la classification française était la suivante (figure 8) : 0 cas (0 %) pour le type I, 2 cas (8,33 %) pour le type II, 1 cas (4,17 %) pour le type III et 21 cas (87,50 %) pour le type IV

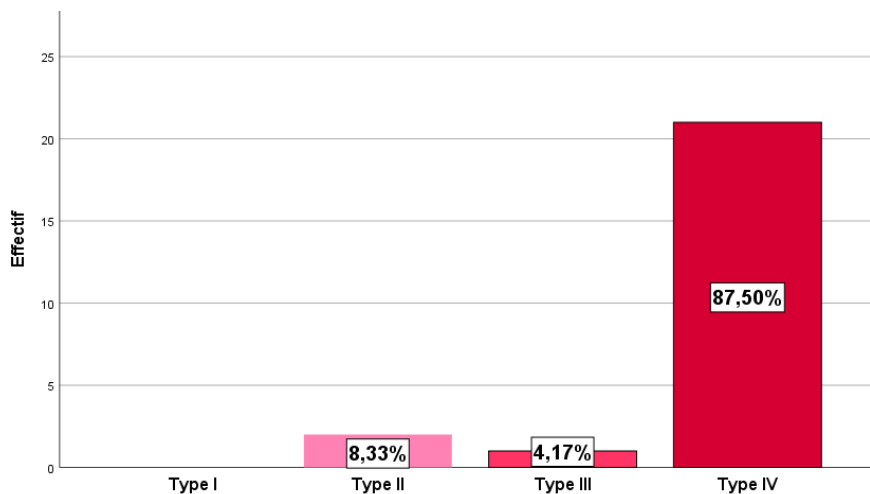


Figure 8 : Type anatomique des cas d'AVB selon la classification française, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Etat nutritionnel :

○ Paramètres néonataux :

La poids néonatal moyen = 3,18 kg +/- 0,81 (1,34 - 4,50 kg) avec une médiane de 3,30 kg. 79,17 % des nourrissons (19 cas) avaient un poids de naissance > 2,5 kg et 12,50 % (3 cas) avaient un petit poids de naissance. Le poids de naissance n'a pas été précisé sur le carnet de santé de 2 cas (8,33 %), (figure 9).

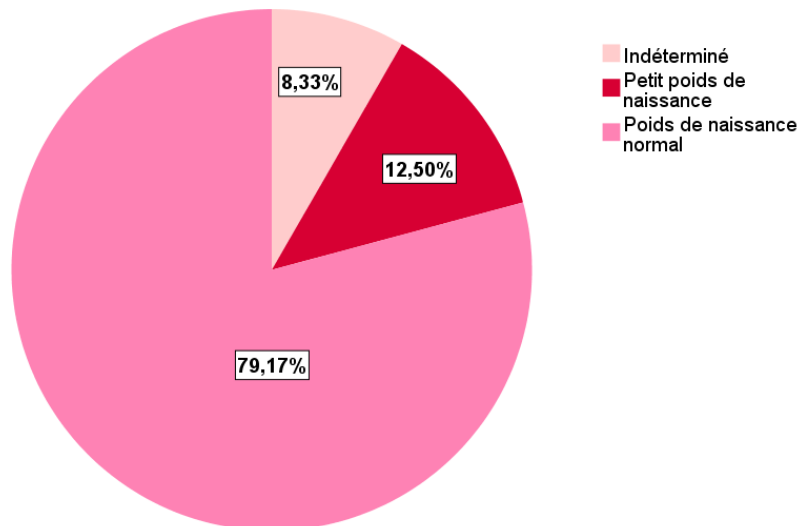


Figure 9 : Répartition des cas d'AVB selon le poids de naissance, EHS SMK Constantine, 2022

❖ Paramètres anthropométriques initiaux (au recrutement) :

Le pourcentage des nourrissons dénutris au recrutement en fonction du Z score pour le poids et la taille était respectivement de 47,83 % et 13,04 % avec une moyenne respective du Z score de -2,07 et -0,56 (tableau 3). En utilisant la classification de Waterlow, le pourcentage des dénutris est de 77,27 % (27,27 % en dénutrition légère, 40,91 % en dénutrition modérée et 9,09 % en dénutrition sévère) (Figure 10). L'évaluation de l'état nutritionnel par le rapport PB/PC n'était pas faite au recrutement étant donné que ce paramètre est utilisable à partir de 3 mois de vie et pas avant.

Tableau 3 : Paramètres anthropométriques des cas d'AVB au recrutement, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Poids initial (Kg)	23	4,66	0,94	4,85	1,90	6,60
Poids initial (DS)	23	-2,07	1,32	-1,98	-5,05	-0,21
Taille initiale (cm)	23	59,50	4,69	60,00	51,00	69,00
Taille initiale (DS)	23	-0,56	1,71	-0,26	-5,70	2,71
PC initial (cm)	23	38,50	2,05	38,50	34,30	42,50
PB initial (cm)	14	10,28	0,67	10,00	9,00	11,50
PT initial (%)	22	83,50	11,74	81,28	64,80	108,88

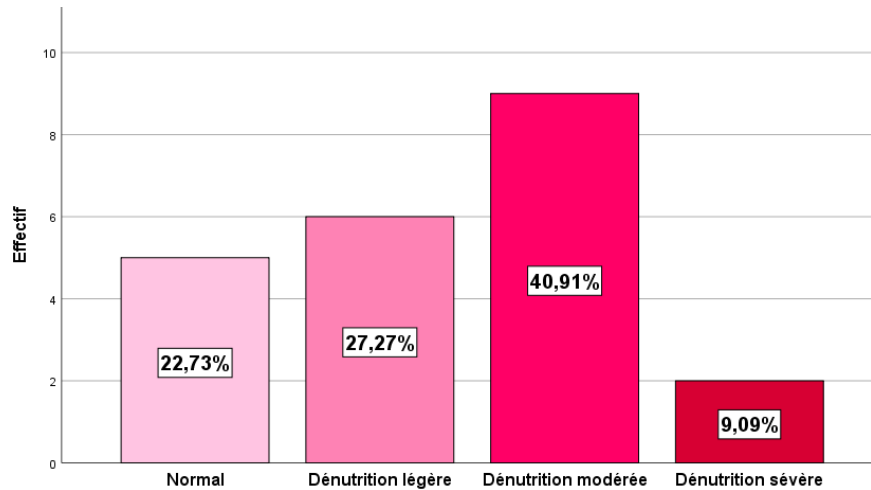


Figure 10 : Etat nutritionnel des cas d'AVB au recrutement selon la classification de Waterlow, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Paramètres biologiques au diagnostic :

○ Paramètres biologiques au diagnostic de l'ensemble des cas :

Tableau 4 : Paramètres biologiques des cas d'AVB au diagnostic, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Bilirubine totale initiale (mg/l)	23	145,10	77,38	131,40	56,50	355,80
Bilirubine conjuguée initiale (mg/l)	19	83,90	24,07	86,00	31,38	124,50
GGT initial (UI/l)	23	565,75	412,39	570,00	33,00	1596,31
PAL initial (UI/l)	17	625,60	308,51	582,00	221,00	1463,00
ASAT initial (UI/l)	23	246,21	138,17	200,00	92,00	588,00
ALAT initial (UI/l)	23	184,16	134,68	144,00	29,00	660,00
Plaquettes (x 10⁹/l)	23	364,69	134,27	395,00	104,00	693,00
APRI initial	23	1,54	1,78	0,98	0,34	8,19
Taux d'albumine initial (g/l)	20	33,66	7,52	34,00	19,00	53,30
TP initial (%)	23	82,21	17,40	82,00	23,00	100,00

○ Paramètres biologiques en pré-Kasaï pour les AVB opérés :

Tableau 5 : Paramètres biologiques en pré-Kasaï des cas d'AVB opérés, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Bilirubine totale initiale (mg/l)	19	139,31	67,53	131,40	56,50	308,70
Bilirubine conjuguée initiale (mg/l)	17	85,25	25,14	90,10	31,38	124,50
GGT initial (UI/l)	19	588,02	428,21	570,00	114,99	1596,31
PAL initial (UI/l)	14	631,94	341,03	558,10	221,00	1463,00
ASAT initial (UI/l)	19	221,73	130,57	188,00	92,00	588,00
ALAT initial (UI/l)	19	178,83	144,19	119,00	29,00	660,00
Taux de plaquettes initial (x 10⁹/l)	19	372,10	97,983	397,00	143,00	518,00
APRI initial	19	1,09	0,77	0,90	,34	3,04
Taux d'albumine initial (g/l)	17	34,05	4,59	34,00	24,00	41,00
TP initial (%)	19	85,78	10,76	84,00	66,20	100,00

○ Paramètres biologiques au diagnostic pour les AVB ne bénéficiant pas du Kasaï :

Tableau 6 : Paramètres biologiques au diagnostic des cas d'AVB non opérés, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Bilirubine totale initiale (mg/l)	4	172,62	123,81	123,20	88,30	355,80
Bilirubine conjuguée initiale (mg/l)	2	72,40	4,80	72,40	69,00	75,80
GGT initial (UI/l)	4	460,00	359,05	468,00	33,00	871,00
PAL initial (UI/l)	3	596,00	62,19	582,00	542,00	664,00
ASAT initial (UI/l)	4	362,50	126,03	344,00	251,00	511,00
ALAT initial (UI/l)	4	209,50	85,12	187,50	132,00	331,00
Taux de plaquettes (x 10⁹/l)	4	329,50	269,45	260,50	104,00	693,00
APRI initial	4	3,68	3,52	2,97	0,60	8,19
Taux d'albumine initial (g/l)	3	31,43	18,99	22,00	19,00	53,30
TP initial (%)	4	65,25	32,57	69,00	23,00	100,00

❖ Evaluation de la fibrose à la biopsie hépatique per-Kasaï (AVB opérées) :

Pour les AVB opérées, le degré de fibrose était évalué à la biopsie hépatique réalisée en per-Kasaï dans 19 cas parmi les 20 opérés : 42,11 % (8 cas) avait un état pré-cirrotique et 57,89 % (11 cas) avait une cirrhose avérée (figure 11).

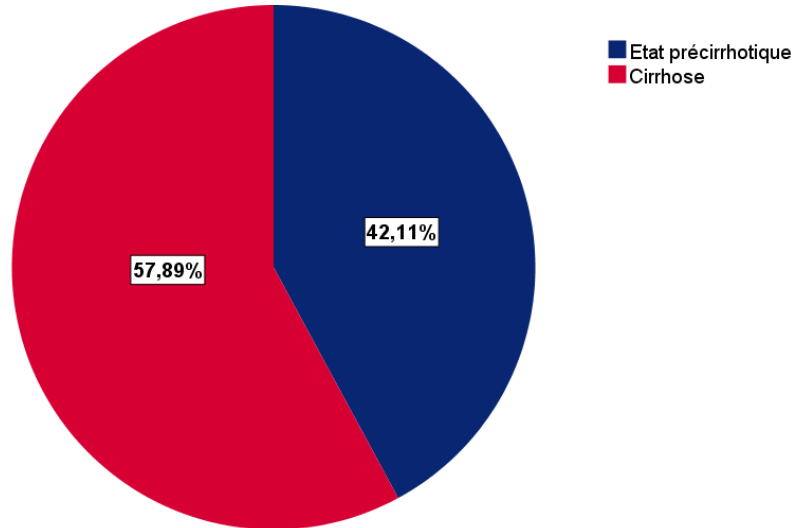


Figure 11 : Degré de fibrose à la biopsie hépatique per-Kasaï, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2. OBJECTIF PRINCIPAL : PROFIL EVOLUTIF ET PRONOSTIC A COURT TERME

4.2.1. Evaluation de la clairance de l'ictère post-Kasaï :

❖ Taux de bilirubine totale TBT à 3 mois, 6 mois et 12 mois post-Kasaï (tableau 7) :

Tableau 7 : Taux de bilirubine totale à 3, 6 et 12 mois post-Kasaï, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
TBT à 3 mois (mg/l)	13	150,26	118,97	123,80	2,90	461,90
TBT à 6 mois (mg/l)	16	132,50	94,00	143,32	3,10	311,90
TBT à 12 mois (mg/l) (en cas de survie avec foie natif)	7	133,48	94,97	159,20	3,44	279,70

❖ Clairance de l'ictère à 6 mois post-Kasaï :

Le taux de clairance de l'ictère (TCI) à 6 mois post-Kasaï était de 18,75 % (3 cas parmi 16), (figure 12).

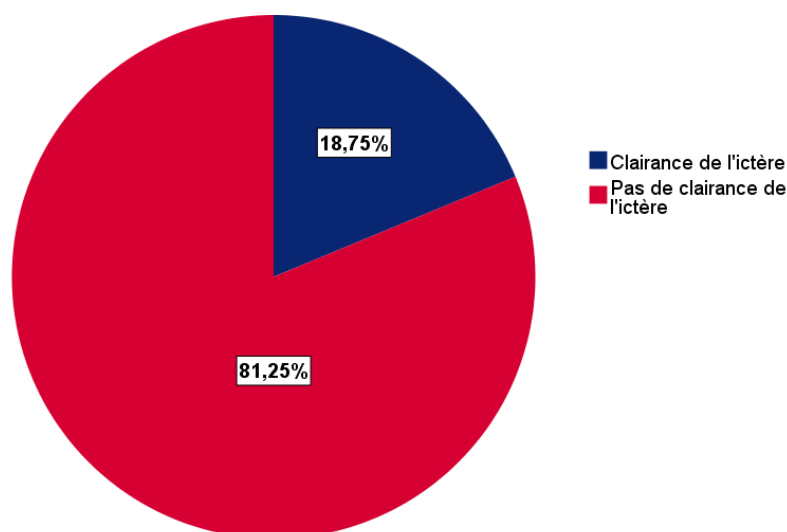


Figure 12 : Répartition des cas d'AVB selon la clairance de l'ictère, EHS, Constantine, 2022

❖ Délai de clairance de l'ictère :

La clairance de l'ictère était obtenue à moins de 3 mois post-Kasaï dans 1 cas (33,3%) et à moins de 6 mois post-Kasaï dans 2 cas (66,7 %). Aucune clairance de l'ictère n'était obtenue après 6 mois post-Kasaï.

❖ Proportion des nourrissons n'ayant pas eu de recoloration des selles en post-opératoire :

18,8 % des nourrissons opérés (3 cas parmi 16) n'avait pas eu de recoloration des selles en post-Kasaï.

❖ Décoloration secondaire des selles :

Parmi les nourrissons ayant eu une recoloration des selles en post-Kasaï (13 cas), 3 (18,8 %) avaient présenté une décoloration secondaire des selles en absence d'un tableau évident de cholangite.

4.2.2. Evaluation des complications :

4.2.2.1. Morbidité / mortalité péri-opératoire :

❖ Complications chirurgicales péri-opératoires :

Les complications chirurgicales étaient observées chez 4 parmi les 20 cas opérés : fistule entéro-cutanée, hernie inguinale droite, section du pédicule splénique (splénectomie d'hémostase) et péritonite biliaire par fuite (1 complication à la fois par cas).

❖ Décompensation œdémato-ascitique péri-opératoire :

Une décompensation œdémato-ascitique péri-opératoire était survenue dans seulement 3 cas parmi 20 (15 %), (figure 13).

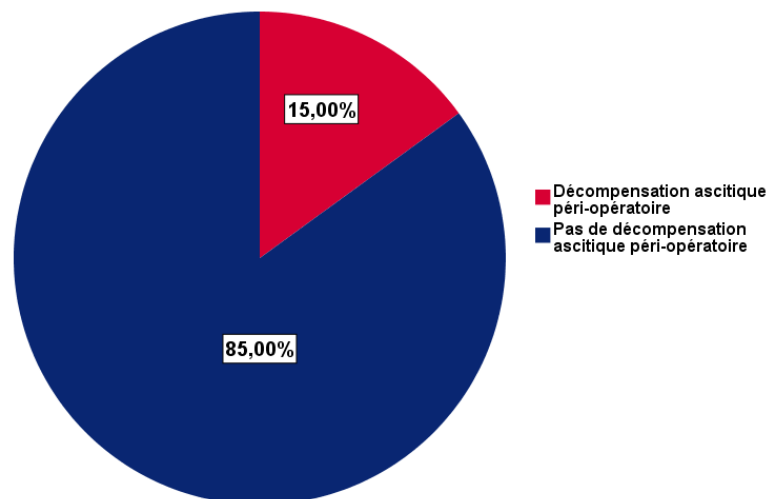


Figure 13 : Incidence de la décompensations œdémato-ascitique péri-opératoire des AVB opérés, EHS SMK, Constantine, Algérie

❖ Mortalité péri-opératoire :

4 nourrissons (20 % des AVB opérées) étaient décédés en post opératoire (figure 14) dont 2 décédés dans les 24 heures suivant le Kasaï, un à J3 et un autre à J9 post-Kasaï. La cause du

décès était un sepsis dans 2 cas (dont 1 compliquant une péritonite biliaire) et indéterminée dans les 2 autres cas.

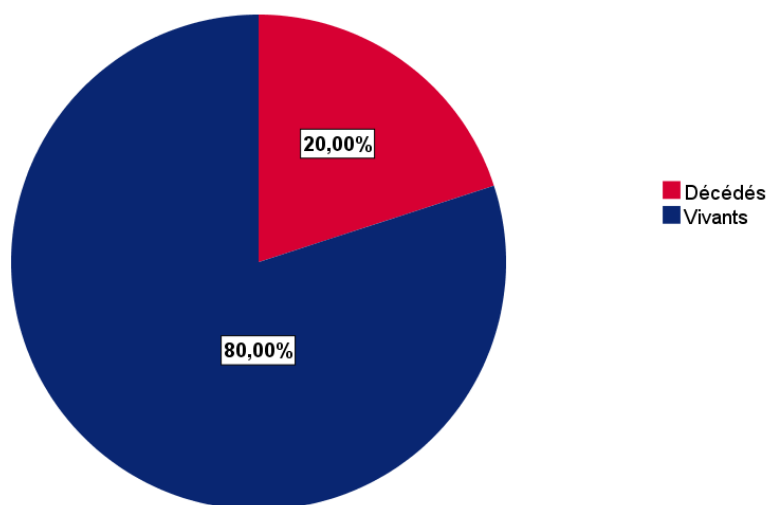


Figure 14 : Mortalité péri-opératoire des cas opérés d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.2.2 Dénutrition :

❖ Paramètres anthropométriques à 6 mois (en excluant les AVB décédés avant 6 mois) :

Le pourcentage des nourrissons dénutris en fonction du Z score pour le poids et la taille était respectivement de 70 % et 15,79 % avec une moyenne respective du Z score de -2,55 et -0,89 (tableau 8). En utilisant la classification de Waterlow, le pourcentage des dénutris avoisinait 90 % (89,47 %) avec 36,4 % en dénutrition légère, 47,37 % en dénutrition modérée et 5,26 % en dénutrition sévère (figure 15). Selon le rapport PB/PC, le pourcentage des dénutris était de 87,5 % avec 50 % en état de dénutrition sévère (figure 16).

Tableau 8 : Paramètres anthropométriques des cas d'AVB à 6 mois de vie, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Poids à 6 mois (kg)	20	5,73	0,85	5,62	4,43	8,35
Poids à 6 mois (DS)	20	-2,55	1,18	-2,77	-4,40	0,31
Taille à 6 mois (cm)	19	64,73	2,65	64,50	61,00	70,00
Taille à 6 mois (DS)	19	-0,89	1,16	-0,75	-3,10	0,90
PC à 6 mois (cm)	18	40,72	1,65	40,75	37,50	44,50
PB à 6 mois (cm)	16	10,28	1,09	10,00	8,50	13,50
PT à 6 mois (%)	19	80,50	9,63	79,51	66,11	105,73
PB/PC à 6 mois	16	0,25	0,02	0,24	0,21	0,30

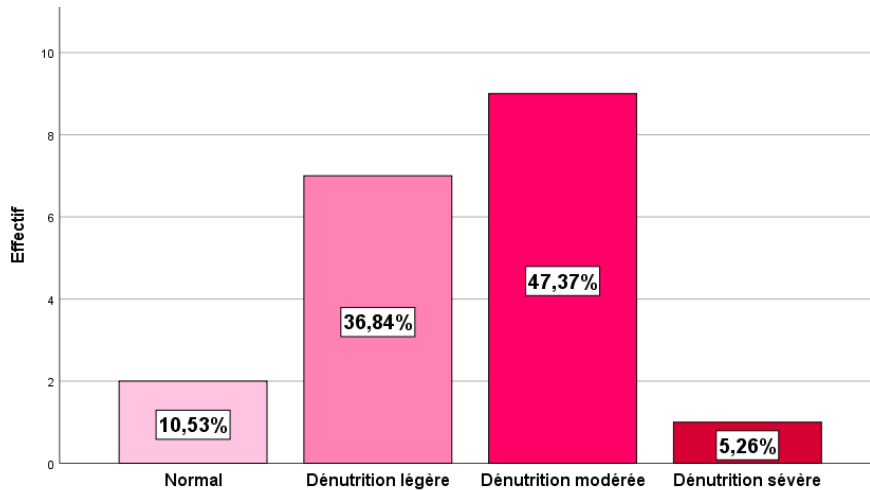


Figure 15 : Degré de dénutrition des cas d'AVB à 6 mois selon la classification de Waterlow, EHS SMK, Constantine, 2022

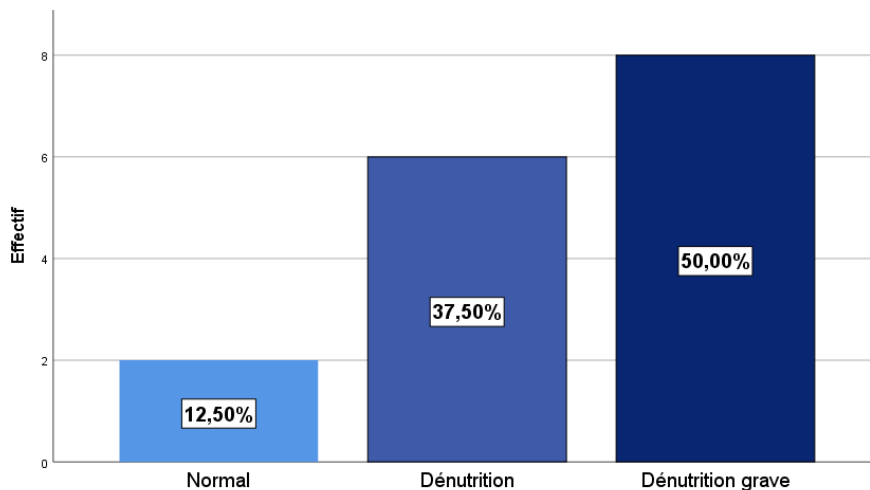


Figure 16 : Degré de dénutrition des cas d'AVB à 6 mois selon le rapport PB/PC, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Paramètres anthropométriques à 9 mois (en excluant les AVB décédés ou transplantés avant 9 mois) :

Le pourcentage des nourrissons dénutris à 9 mois en fonction du Z score pour le poids et la taille était respectivement de 50 % et 25 % avec une moyenne respective du Z score de -2,14 et -1,42 (tableau 9). En utilisant la classification de Waterlow, le pourcentage des dénutris était de 83,33 % avec 50 % en dénutrition légère, 16,67 % en dénutrition modérée et 16,67 % en dénutrition sévère (figure 17). Selon le rapport PB/PC, le pourcentage des dénutris était de 90 % avec 80 % en état de dénutrition sévère (figure 18).

Tableau 9 : Paramètres anthropométriques des cas d'AVB à 9 mois de vie, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Poids à 9 mois (kg)	14	6,75	1,30	6,78	4,32	10,08
Poids en DS à 9 mois	14	-2,14	1,58	-2,17	-5,70	1,13
Taille à 9 mois (cm)	12	67,75	2,98	67,50	61,50	72,50
Taille en DS à 9 mois	12	-1,42	1,24	-1,25	-4,54	0,32
PC à 9 mois (cm)	12	41,95	1,69	42,00	38,80	44,30
PB à 9 mois (cm)	11	10,44	1,05	10,50	8,90	12,50
Rapport PT à 9 mois	12	82,00	10,22	80,61	67,50	103,07
Rapport PB/PC à 9 mois	10	0,24	0,01	0,23	0,23	0,28

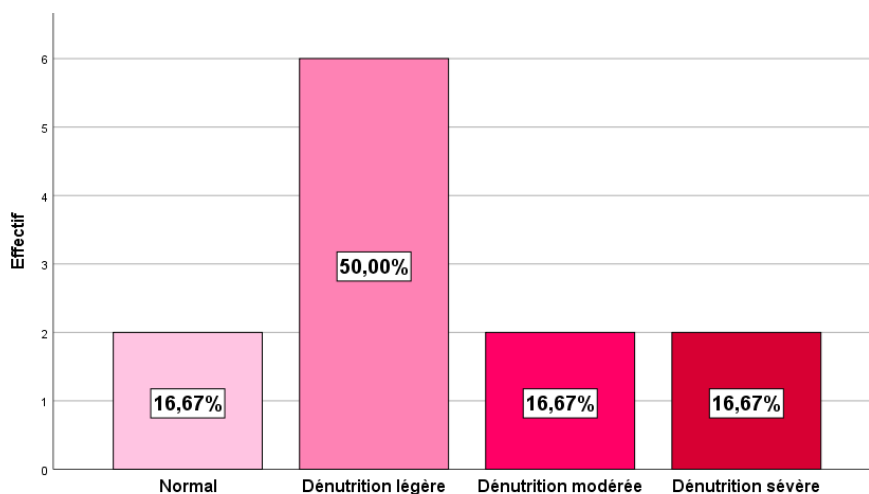


Figure 17 : Degré de dénutrition à 9 mois des cas d'AVB selon la classification de Waterlow, EHS SMK, Constantine, 2022

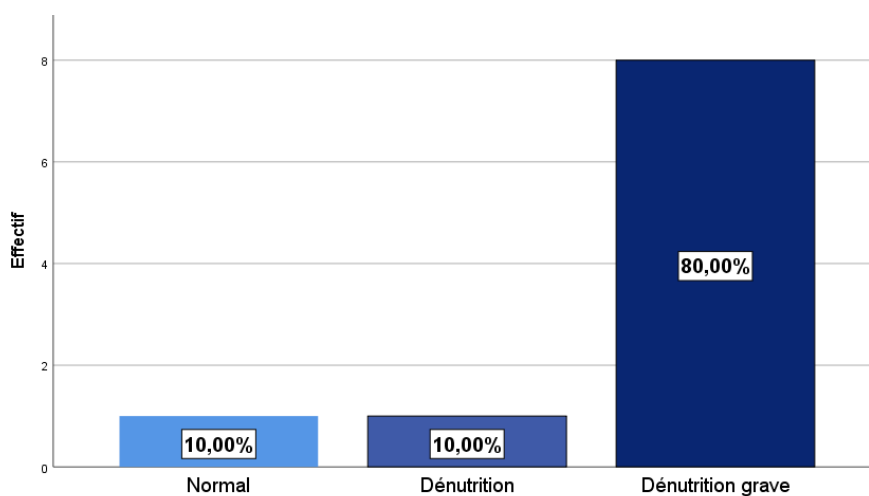


Figure 18 : Degré de dénutrition des cas d'AVB à 9 mois de vie selon le rapport PB/PC, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Paramètres anthropométriques à 12 mois (en excluant les AVB décédés ou transplantés avant 12 mois) :

Le pourcentage des nourrissons dénutris à 12 mois en fonction du Z score pour le poids et la taille était respectivement de 60 % et 10 % avec une moyenne respective du Z score de -1,83 et -0,31 (tableau 10). En utilisant la classification de Waterlow, le pourcentage des dénutris était de 80 % avec 20 % en dénutrition légère, 60 % en dénutrition modérée et 0 % en dénutrition sévère (figure 19). Selon le rapport PB/PC, le pourcentage des dénutris était de 75 % avec 37,5 % en état de dénutrition sévère (figure 20).

Tableau 10 : Paramètres anthropométriques des cas d'AVB à 12 mois de vie, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Poids à 12 mois (kg)	10	7,53	1,06	7,38	6,08	9,45
Poids en DS à 12 mois	10	-1,83	1,27	-2,14	-3,28	0,36
Taille à 12 mois (cm)	10	73,80	1,98	74,00	70,00	76,00
Taille en DS à 12 mois	10	-0,31	0,93	-0,05	-2,01	1,30
PC à 12 mois (cm)	9	43,16	1,63	43,50	40,00	45,00
PB à 12 mois (cm)	9	11,27	1,31	11,50	8,70	13,00
PT à 12 mois	10	83,17	10,97	79,21	74,14	103,84
PB/PC à 12 mois	8	0,25	0,02	0,25	0,21	0,29

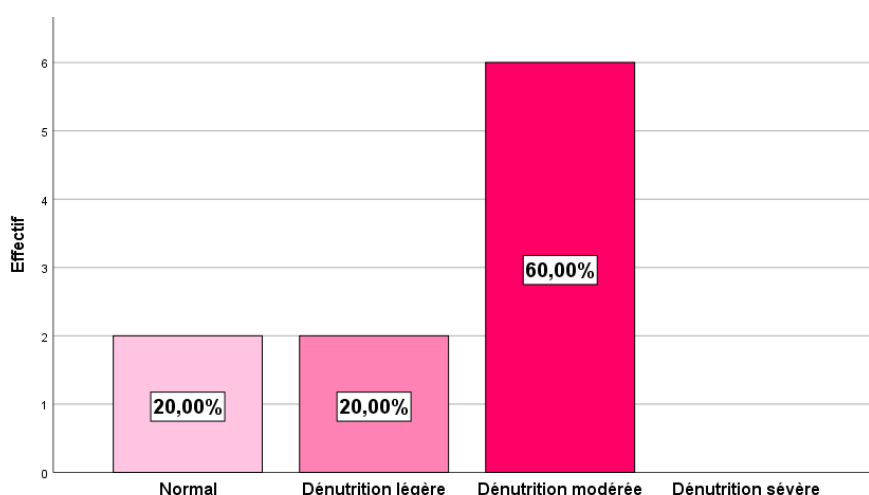


Figure 19 : Degré de dénutrition des cas d'AVB à 12 mois de vie selon la classification de Waterlow, EHS SMK, Constantine, 2022

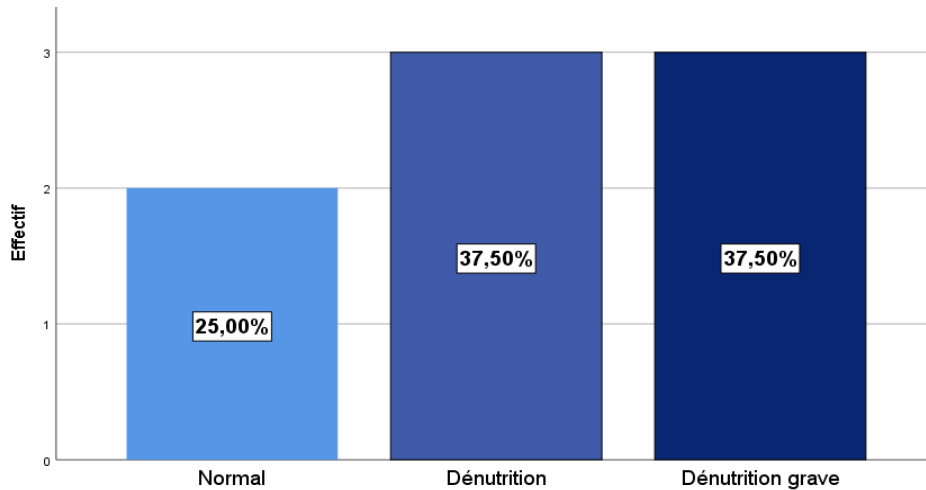


Figure 20 : Degré de dénutrition des cas d'AVB à 12 mois de vie selon le rapport PB/PC, EHS SMK, Constantine, 2022

A titre comparatif, les médianes du Z score pour le poids et la taille au recrutement, à 6, 9 et 12 mois sont représentées en barres de moustache (figure 21 et 22).

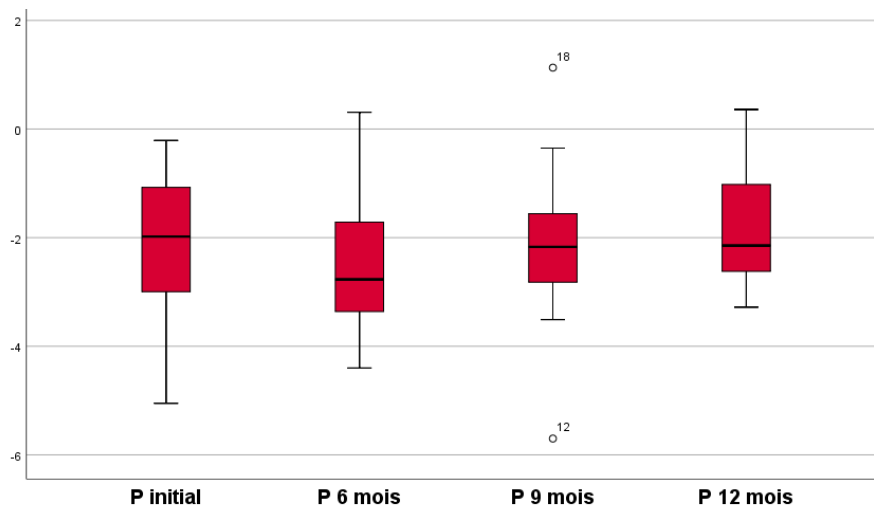


Figure 21 : Comparaison des Z scores pour le poids au recrutement, à 6, 9 et 12 mois des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

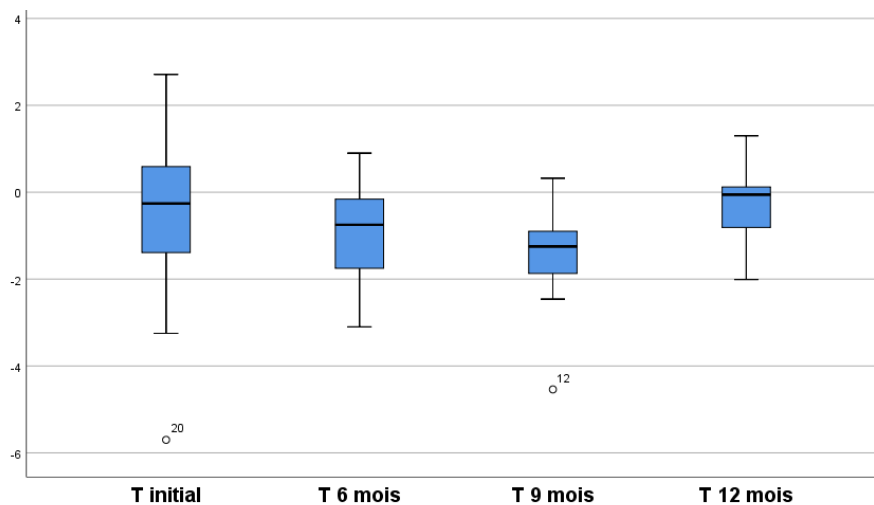


Figure 22 : Comparaison des Z scores pour la taille au recrutement, à 6, 9 et 12 mois des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.2.3 Hémorragie digestive :

❖ Incidence de l'hémorragie digestive :

15 % (3 cas parmi 20) ont présenté une hémorragie digestive haute dans la première année de vie (figure 23). La moyenne d'âge de survenue du premier épisode hémorragique digestif était de 7,33 mois +/- 3,21 avec une médiane de 6 mois (5-11 mois).

L'incidence de l'hémorragie digestive était de 12,5 % (2 parmi 16) pour les cas opérés et de 25 % (1 parmi 4) pour les cas non opérés.

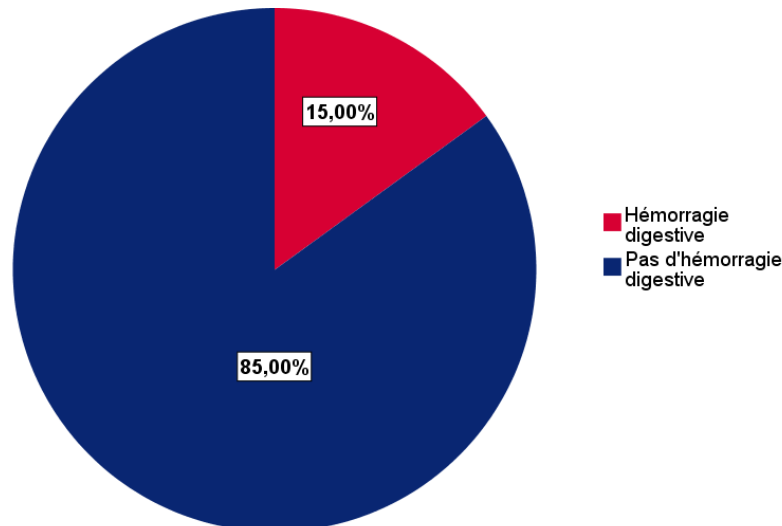


Figure 23 : Incidence des hémorragies digestives des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Taux de réalisation de la fibroscopie digestive haute dans la première année :

La fibroscopie digestive haute était réalisée chez 55 % des cas (11 cas parmi 20) (figure 24). Elle était normale dans seulement 18,18 % des cas (2 cas) et pathologique dans 81,82 % des cas (9 cas) (figure 25).

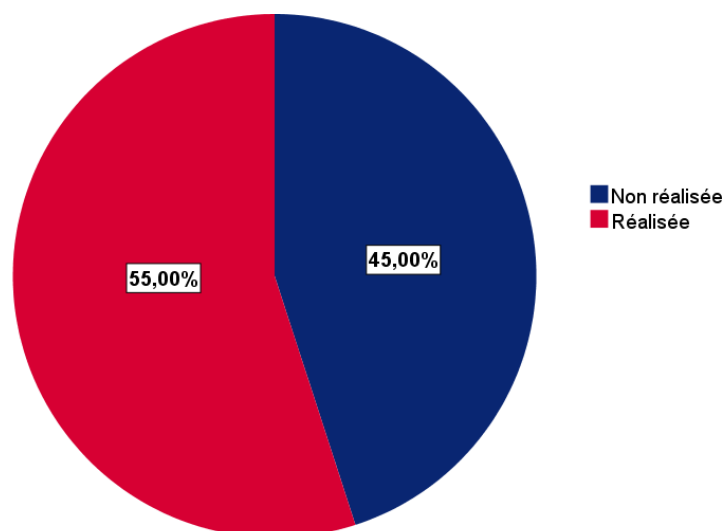


Figure 24 : Taux de réalisation de fibroscopie digestive haute parmi les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

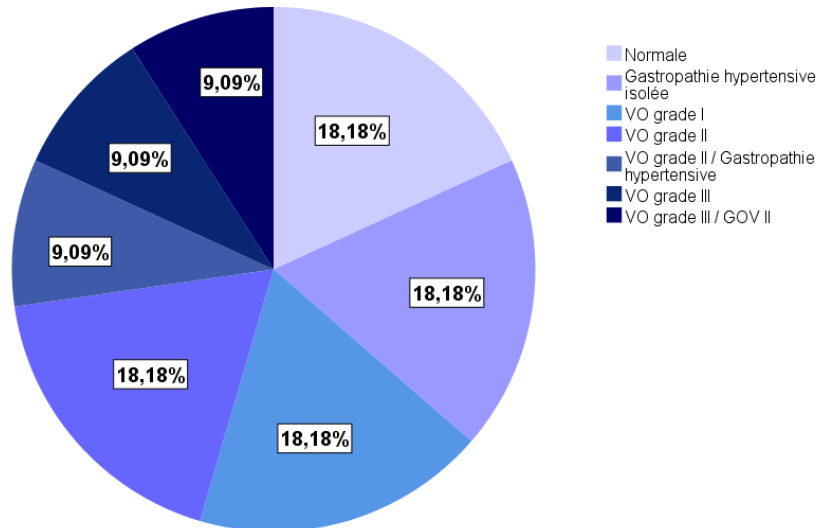


Figure 25 : Donnees de la fibroscopie digestive haute realisee pour les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.2.4. Ascite :

12 parmi 20 nourrissons (60 %) ont présenté une ascite contre 8 (40 %) (figure 26). La moyenne d'âge de survenue de la première décompensation ascitique est de 5,41 +/- 1,31 avec une médiane de 5 mois (4-8 mois).

L'incidence de l'ascite était de 50 % (8 parmi 16 cas) pour les cas opérés et de 100 % pour les cas non opérés.

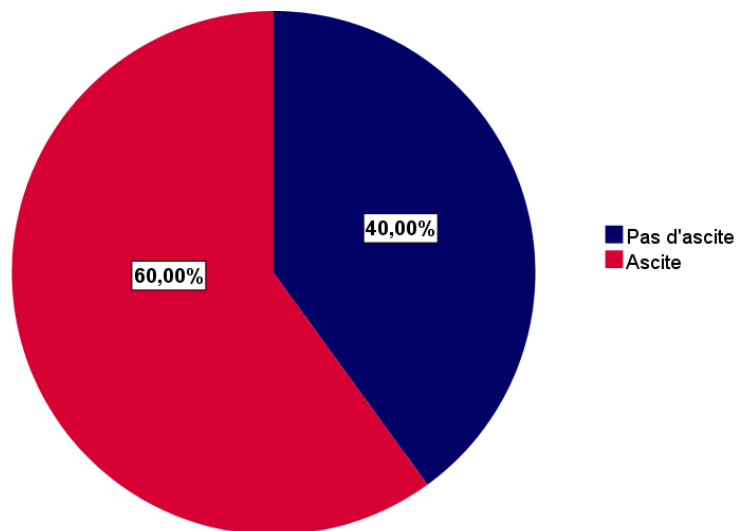


Figure 26 : Incidence de l'ascite parmi les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.2.5. Cholangite ascendante :

6 nourrissons parmi 16 opérés (37,5 %) ont présenté une cholangite ascendante (figure 27). Le nombre moyen de cholangite par cas était de 1,17 +/- 0,40 avec une médiane de 1(1-2).

La moyenne d'âge au premier épisode de cholangite était de 3,83 mois +/- 2,56 avec une médiane de 2,5 mois (2-8 mois).

Le délai moyen de survenue post-Kasaï du premier épisode de cholangite était de 64,5 jours +/- 79,86 avec une médiane de 31,5 jours (2-201 jours).

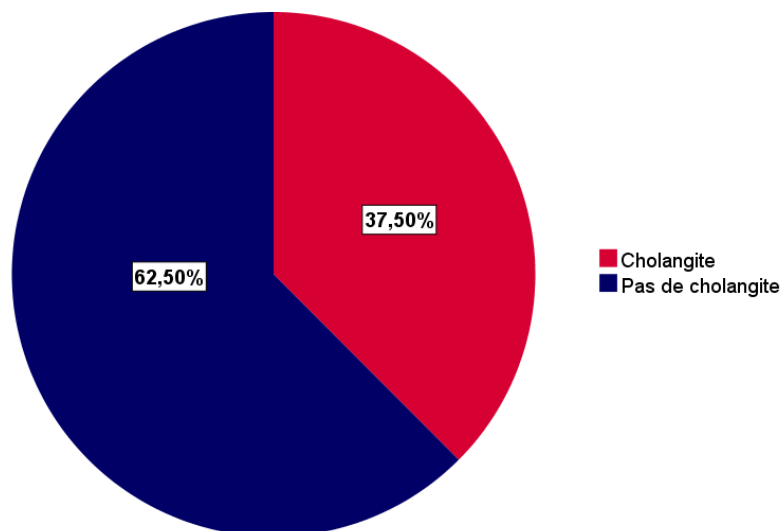


Figure 27 : Incidence des cholangites ascendantes des cas d'AVB opérés, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.2.6. Prurit :

15 nourrissons parmi 20 (75 %) ont présenté un prurit (Figure 28). L'âge moyen d'apparition du prurit était de 6,2 mois +/- 2,48 avec une médiane de 6 mois (3-11 mois). L'incidence du prurit était de 81,3 % (13 parmi 16 cas) pour les cas opérés et de 50 % (2 parmi 4 cas) pour les cas non opérés.

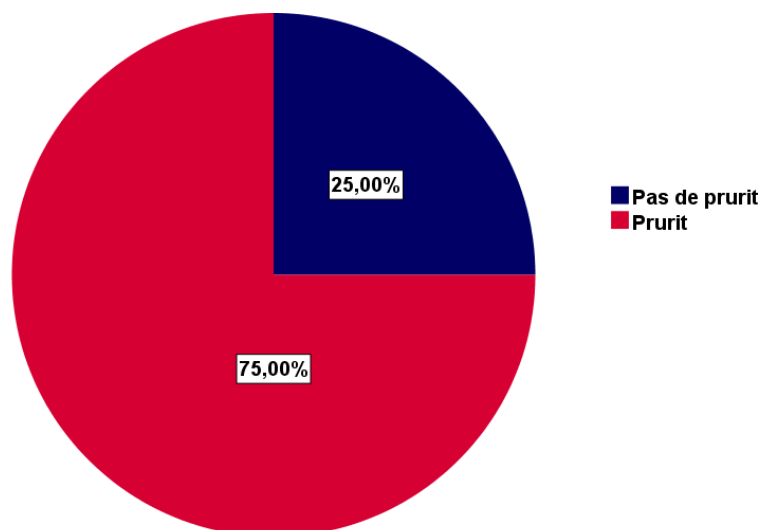


Figure 28 : Incidence prurit parmi les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.3. Evaluation de la survie à une année :

❖ Mortalité à 1 an :

Le taux de mortalité à 1 an était de 33,33 % (37,50 % de survivants avec leur foie natif et 29,17 % de survivants après transplantation) (Figure 29).

La mortalité des AVB non opérées était de 75 % et aucun cas ne survivaient avec foie natif.

Pour les cas opérés, la mortalité était de 25 % (50 % de survivants avec foie natif et 25 % après transplantation).

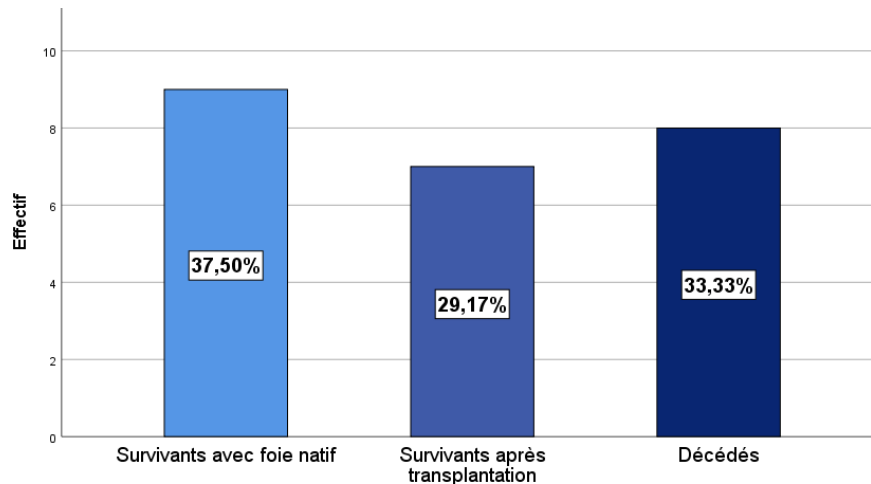


Figure 29 : Mortalité à 1 an de tous les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Age au décès :

L'âge moyen au décès était de 5,37 mois +/- 3,73 avec une médiane de 5 mois (1-10 mois).

Pour les AVB opérées, l'âge moyen au décès était de 3,4 mois +/- 3,20 avec une médiane de 2 mois (1-9 mois). En excluant les décès péri-opératoires (1 cas restant), l'âge du décès était de 9 mois.

Pour les AVB non opérées, l'âge moyen au décès était de 8,66 mois +/- 1,52 avec une médiane de 9 mois (7-10 mois).

❖ Cause du décès :

4 nourrissons étaient décédés en péri-opératoire. La cause du décès pour les 4 autres nourrissons était : un sepsis, un syndrome hémorragique, un sepsis post-transplantation et un décès en état cachectique sévère.

❖ Analyse de la survie :

Le taux de survie réelle (SR) à 1 an de vie était de 66,7 % (figure 30).

Le taux de survie avec foie natif (SFN) à 1 an était de 62,5 % (figure 31).

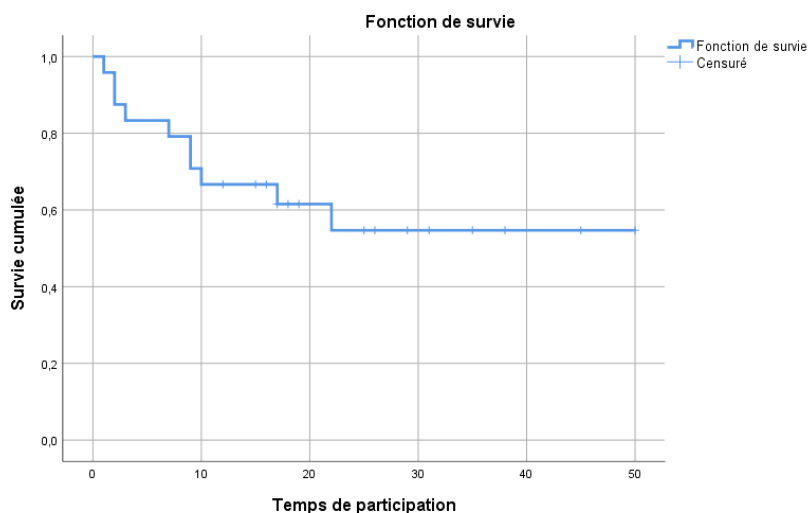


Figure 30 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie réelle des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

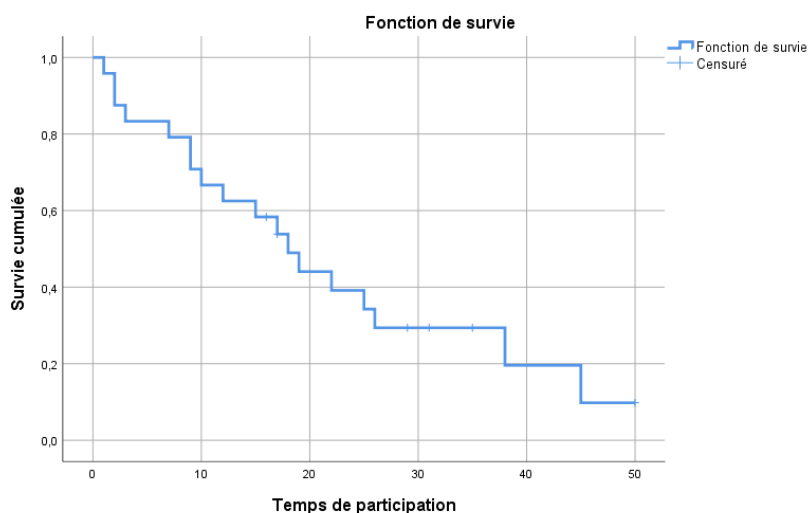


Figure 31 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie avec foie natif des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

Le taux de SR à 1 an des cas opérés était de 68,7 % contre 25 % pour les cas non opérés, log Rank = 1,734, $p = 0,188$ (figure 32).

Le taux de SFN à 1 an des cas opérés était de 70 % contre 25 % pour les cas non opérés, log Rank = 2,486, $p = 0,115$ (figure 33).

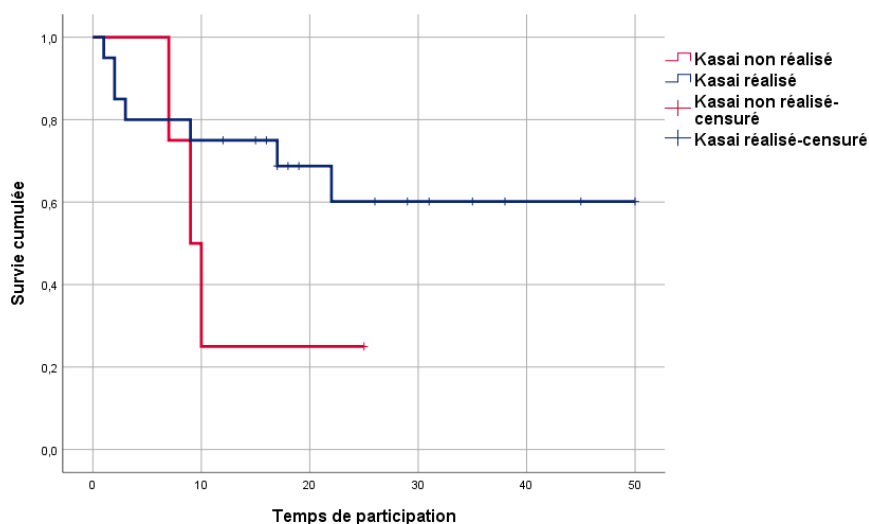


Figure 32 : Comparaison de la survie réelle des cas opérés et non opérés d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

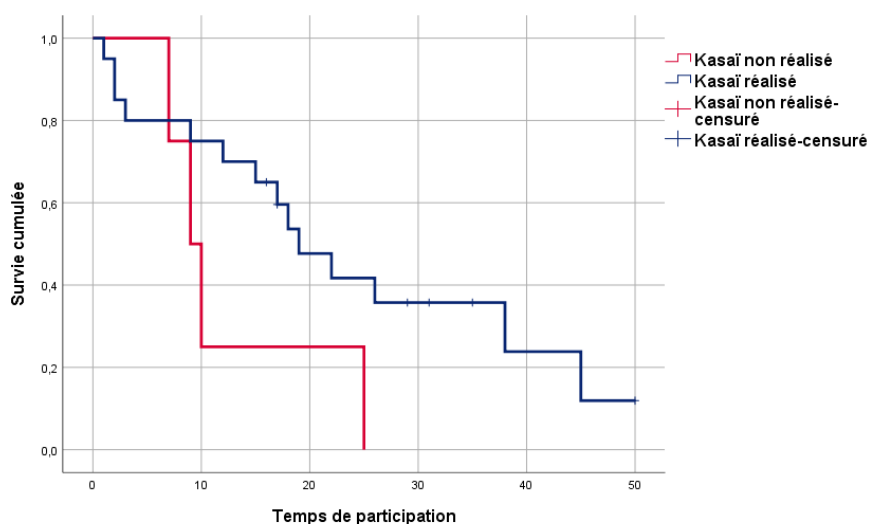


Figure 33 : Comparaison de la survie avec foie natif des cas opérées et non opérées d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.2.4. Etat hépatique en cas de survie avec foie natif à 1 an de vie

❖ **PELD score à 1 an en cas de survie avec le foie natif :**

La moyenne du PELD score à 1 an était de 11,24 +/- 9,96 avec une médiane de 16,80 (0 - 23,8).

❖ **APRI à 1 an en cas de survie avec le foie natif :**

La moyenne de l'APRI à 1 an était de 1,36 +/- 0,92 avec une médiane de 1,50 (0,26 - 3,10).

❖ **VPR à 1 an en cas de survie avec le foie natif :**

La moyenne du VPR à 1 an était de 0,79 +/- 0,61 avec une médiane de 0,53 (0,35 - 2,19).

4.2.5. Recours à la transplantation :

❖ Proportion des nourrissons transplantés dans la première année :

7 nourrissons parmi 24 (29,17 %) étaient transplantés dans la première année de vie (35 % des cas bénéficiant du Kasai) (figure 34). La transplantation était primaire dans 1 cas (14,29 %) et pratiquée en post-Kasai dans 85,71 % des cas (6 cas).

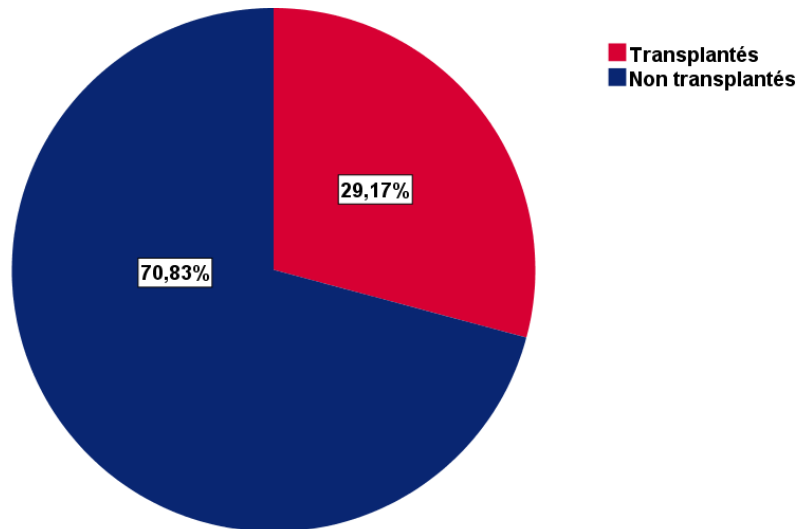


Figure 34 : Taux de recours à la transplantation hépatique des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Age à la transplantation :

L'âge moyen à la transplantation hépatique était de 9,29 mois +/- 1,25 avec une médiane de 9 mois (7-11 mois).

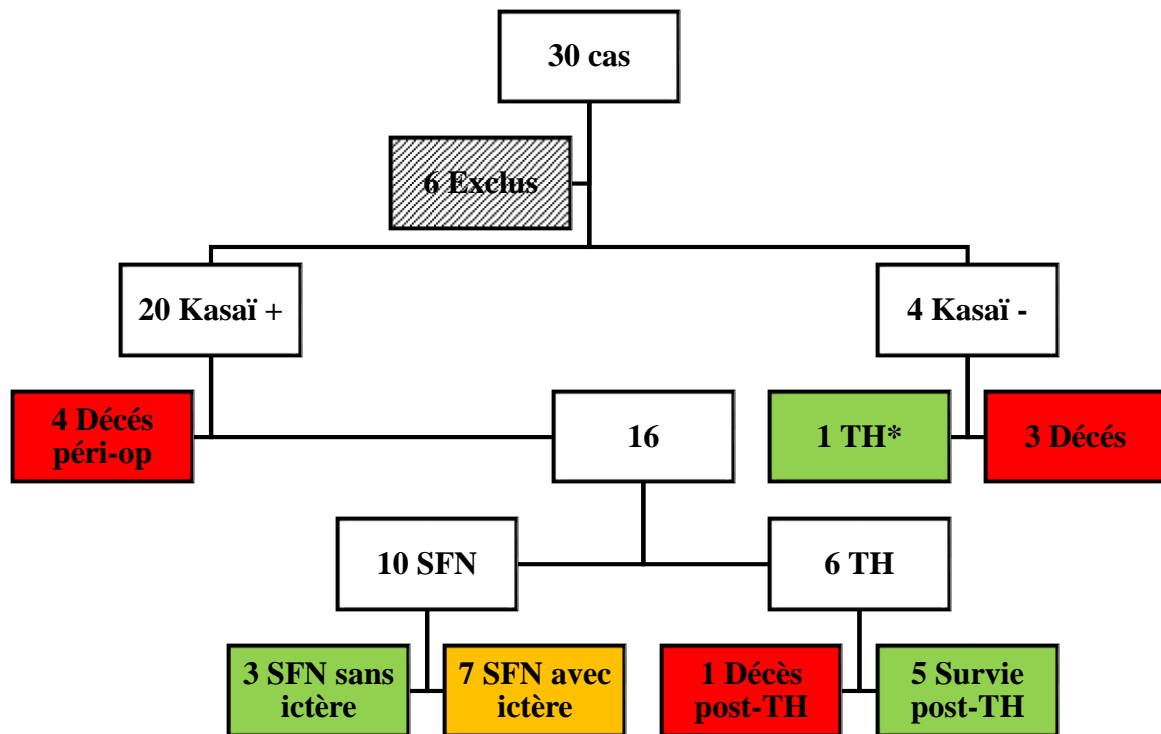
❖ Lieu de la transplantation hépatique :

La majorité des nourrissons (85,71 % des cas) étaient transplantés en Turquie (figure 84).

❖ Mortalité post-transplantation :

Le pourcentage de survivants en post-transplantation était de 85,71 % (1 seul nourrisson décédé dans les suites de la transplantation).

4.2.6. Récapitulatif du profil évolutif :



Kasai + : cas bénéficiant du Kasai ; Kasai - : cas non opérés ; TH : cas transplantés ; SFN : survivants avec foie natif. * : transplantation hépatique primaire.

Figure 35 : Récapitulatif du profil évolutif des cas d'atrésies des voies biliaires, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3. OBJECTIFS SECONDAIRES :

4.3.1. Facteurs influençant le pronostic à court terme :

4.3.1.1. L'âge au Kasai :

❖ Age au Kasai et biopsie hépatique :

Le pourcentage des cirrhotiques était de 50 % avant 60 j, 72,7 % entre 60 et 89 j et 0 % après 90 j, $p = 0,158$ (tableau 11).

Tableau 11 : Degré de fibrose des cas opérés d'AVB en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Etat pré-cirrhotique	Cirrhose	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
	60-89 jours	3 (27,3%)	8 (72,7%)	11 (100%)
	≥ 90 jours	2 (100%)	0 (0,0%)	2 (100%)
Total		8 (42,1%)	11 (57,9%)	19 (100,0%)

❖ Age au Kasai et état nutritionnel : (figures 36 et 37)

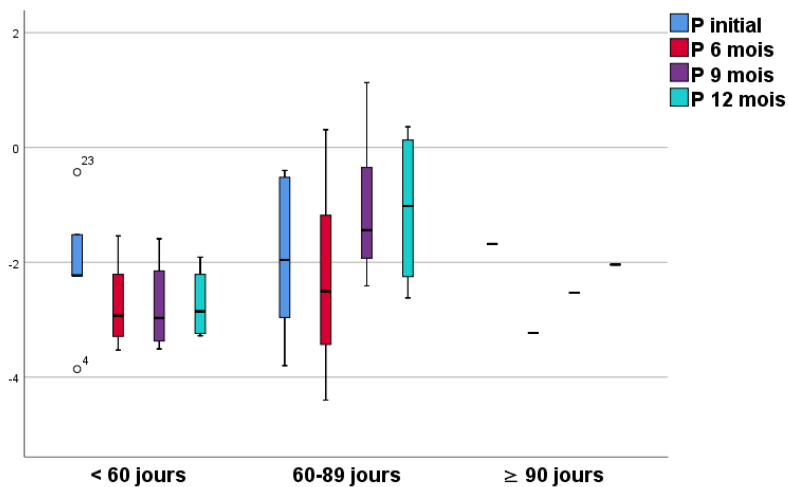


Figure 36 : Z score du poids des cas opérés d'AVB en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

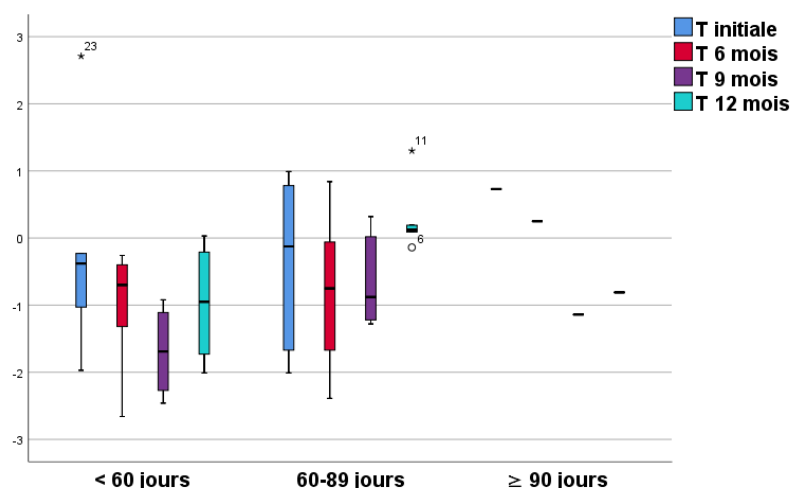


Figure 37 : Z score de la taille des cas opérés d’AVB en fonction de l’âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Age au Kasai et clairance de l’ictère :

Le taux de clairance de l’ictère était de 20 % dans les 2 groupes d’âge entre 60 et 89 jours et < 60 jours et de 0 % dans le groupe d’âge ≥ 90 jours, $p = 1$ (tableau 12).

Tableau 12 : Clairance de l’ictère des cas opérés d’AVB en fonction de l’âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas de clairance	Clairance	Total
Classe d’âge au Kasai	< 60 jours	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
	60-89 jours	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Total		13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

La moyenne d’âge au Kasai dans le groupe d’AVB ayant eu une clairance de l’ictère et dans le groupe n’ayant pas eu de clairance de l’ictère était respectivement de 64,64 jours +/- 5,508 et 61,69 jours +/- 17,679, IC = 95 %, [-15,738 - 9,789], $p = 0,620$.

❖ Age au Kasai et décompensation oedémato-ascitique post-opératoire :

Le pourcentage des nourrissons ayant présenté une décompensation oedémato-ascitique était de 100 % dans le groupe d’âge au Kasai ≥ 90 jours, 20 % dans le groupe d’âge 60-89 jours et 0 % dans le groupe d’âge < 60 jours, $p = 0,116$ (tableau 13).

Tableau 13 : Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas de décompensation ascitique péri-op	Décompensation ascitique péri-op	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)
	60-89 jours	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Total		13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Age au Kasai et hémorragie digestive :

Seul le groupe d'AVB avec un âge au Kasai entre 60 et 89 jours avait présenté une hémorragie digestive avec un pourcentage de 20 %, $p = 0,583$ (tableau 14).

Tableau 14 : Incidence de l'hémorragie digestive des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)
	60-89 jours	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Total		14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)

❖ Age au Kasai et ascite :

Le pourcentage des nourrissons ayant présenté une ascite était de 60 %, 50 % et 0 % respectivement dans les 3 groupes d'âge, $p = 1$ (tableau 15).

Tableau 15 : Incidence de l'ascite des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas d'ascite	Ascite	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)
	60-89 jours	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Total		8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)

❖ Age au kasai et cholangites :

L'incidence des cholangites ascendantes était de 20 %, 40 % et 100 % respectivement dans les 3 groupes d'âge, $p = 0,281$ (tableau 16).

Tableau 16 : Incidence des cholangites ascendantes des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas de cholangite	Cholangite	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
	60-89 jours	6 (60%)	4 (40%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Total		10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

❖ Age au Kasai et prurit :

Le pourcentage des nourrissons présentant un prurit était respectivement de 80 %, 80 % et 100 % dans les 3 groupes d'âge, $p = 1$ (tableau 17).

Tableau 17 : Incidence du prurit des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

		Pas de prurit	Prurit	Total
Classe d'âge au Kasai	< 60 jours	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
	60-89 jours	2 (20%)	8 (80%)	10 (100%)
	≥ 90 jours	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Total		3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)

❖ Age au Kasai et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était respectivement de 83,3 %, 75 % et 50 % respectivement pour les 3 groupes d'âge au Kasai <60 j, 60-89 j et > 90 j, $p = 0,915$ (Figure 38).

Le taux de SFN à 1 an était respectivement de 83,3 %, 66,7 % et 50 % respectivement pour les 3 groupes d'âge au Kasai <60 j, 60-89 j et > 90 j, $p = 0,981$ (figure 39).

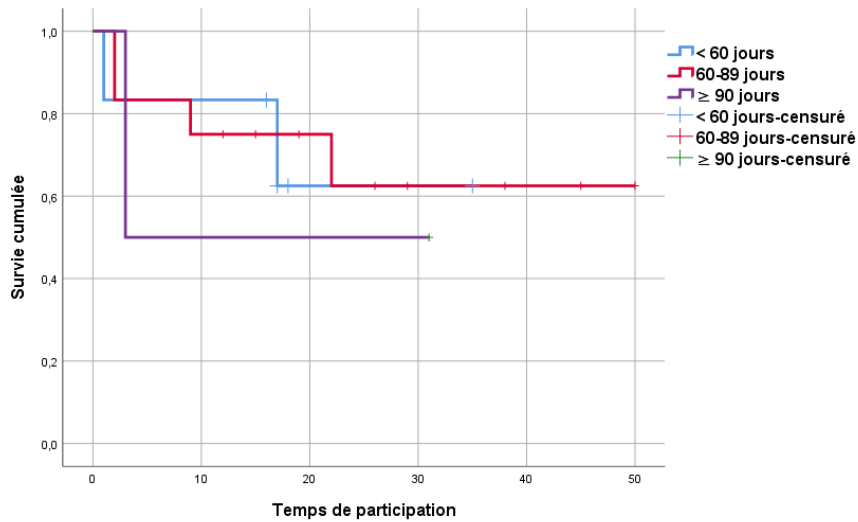


Figure 38 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

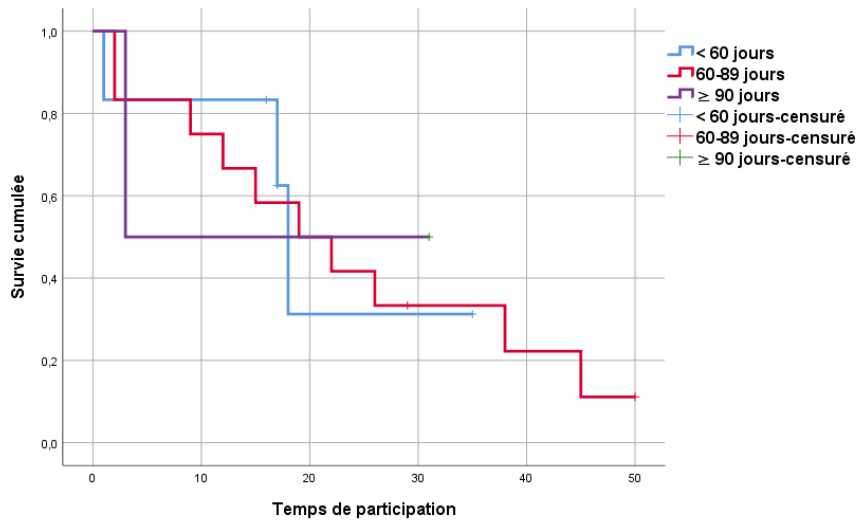


Figure 39 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction de l'âge au Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.1.2. Degré de fibrose hépatique au moment du Kasai :

❖ Degré de fibrose hépatique et état nutritionnel :

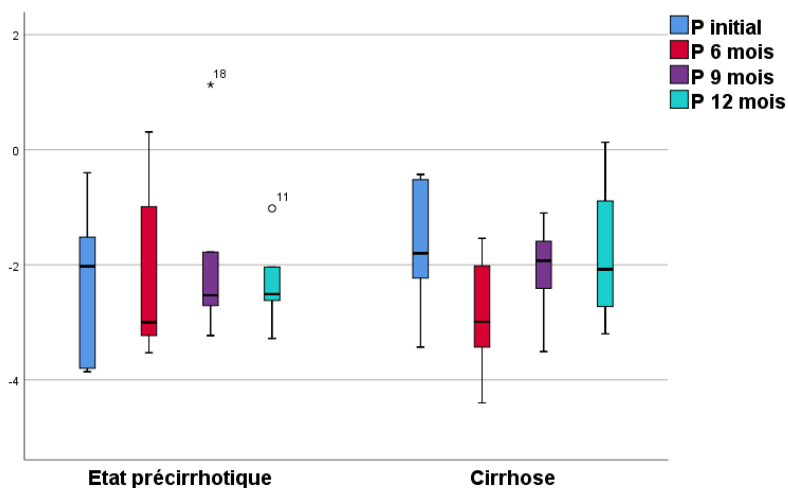


Figure 40 : Z score du poids des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

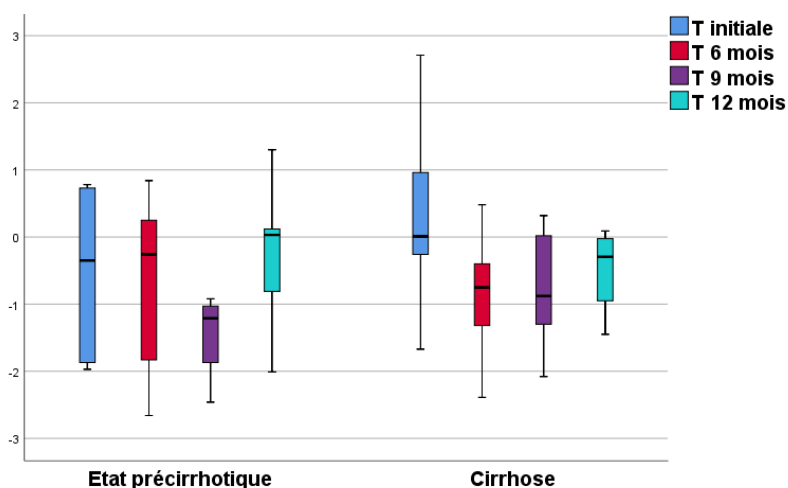


Figure 41 : Z score de la taille des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Degré de fibrose et décompensation oedémato-ascitique péri-opératoire :

L'incidence de cette complication était de 22,2 % dans le groupe d'AVB et 16,7 % que dans le groupe d'AVB avec état pré-cirrhotique, $p = 1$ (tableau 18).

Tableau 18 : Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de décompensation ascitique péri-opératoire	Décompensation ascitique péri-opératoire	Total
Etat pré-cirrhotique	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Cirrhose	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)
Total	12 (80,0%)	3 (20,0%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose hépatique et clairance de l'ictère :

Le TCI était de 33,3 % dans le groupe d'AVB avec état pré-cirrhotique et de 11,1 % dans le groupe d'AVB avec cirrhose avérée, $p = 0,525$ (tableau 19).

Tableau 19 : Taux de clairance de l'ictère des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de clairance	Clairance	Total
Etat pré-cirrhotique	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
Cirrhose	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)
Total	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose hépatique et hémorragie digestive :

Le pourcentage d'AVB ayant présenté une hémorragie digestive était de 16,7 % dans d'AVB avec état pré-cirrhotique et de 11,1 % dans le groupe avec cirrhose, $p = 1$ (tableau 20).

Tableau 20 : Incidence de l'hémorragie digestive parmi les cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Etat pré-cirrhotique	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Cirrhose	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)
Total	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose hépatique et ascite :

L'incidence de l'ascite était de 66,7 % dans le groupe d'AVB avec cirrhose et de 33,3 % dans le groupe d'AVB avec état pré-cirrhotique (33,3 %), $p = 0,315$ (tableau 21).

Tableau 21 : Incidence de l'ascite parmi les cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'ascite	Ascite	Total
Etat pré-cirrhotique	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
Cirrhose	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100%)
Total	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose hépatique et cholangite ascendante :

L'incidence de la cholangite ascendante était de 33,3 % dans les 2 groupes d'AVB avec état pré-cirrhotique et cirrhose, $p = 1$ (tableau 22).

Tableau 22 : Incidence de la cholangite ascendante parmi les cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de cholangite	Cholangite	Total
Etat pré-cirrhotique	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
Cirrhose	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)
Total	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose hépatique et prurit :

Le prurit était retrouvé dans 83,3 % des cas d'AVB avec état précirrhotique (83,3 %) et 77,8 % des cas d'AVB avec cirrhose, $p = 1$ (tableau 23).

Tableau 23 : Incidence du prurit parmi les cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de prurit	Prurit	Total
Etat pré-cirrhotique	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100%)
Cirrhose	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)
Total	3 (20%)	12 (80%)	15 (100%)

❖ Degré de fibrose et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était respectivement de 75 % et 72,7 % respectivement pour le groupe d'AVB avec état précirrhotique et avec cirrhose avérée, $p = 0,906$ (Figure 42).

Le taux de SFN à 1 an était respectivement de 75 % et 63,6 % respectivement pour le groupe d'AVB avec état précirrhotique et avec cirrhose avérée, $p = 0,431$ (Figure 43).

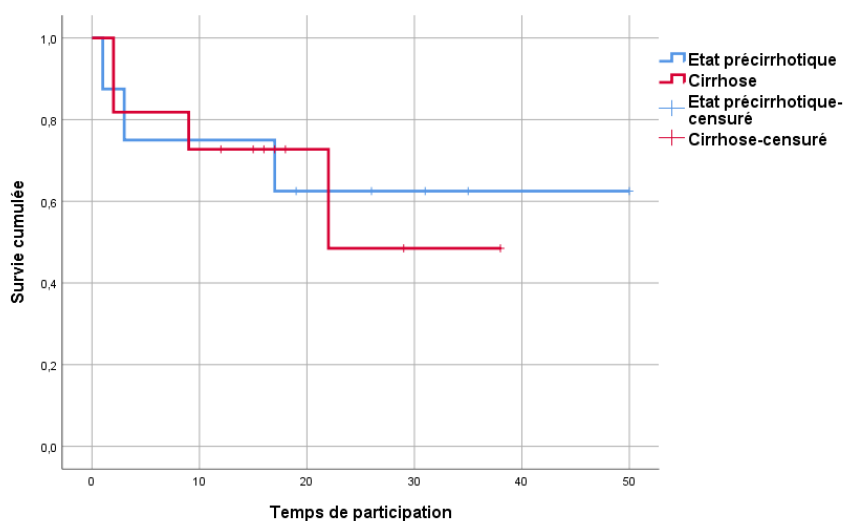


Figure 42 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

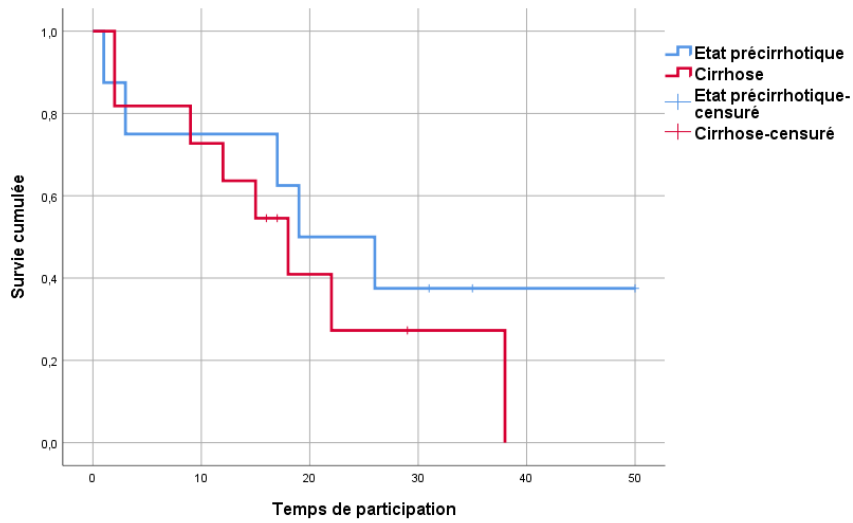


Figure 43 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction du degré de fibrose hépatique, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.1.3. Type d'AVB :

❖ Type d'AVB et état nutritionnel :

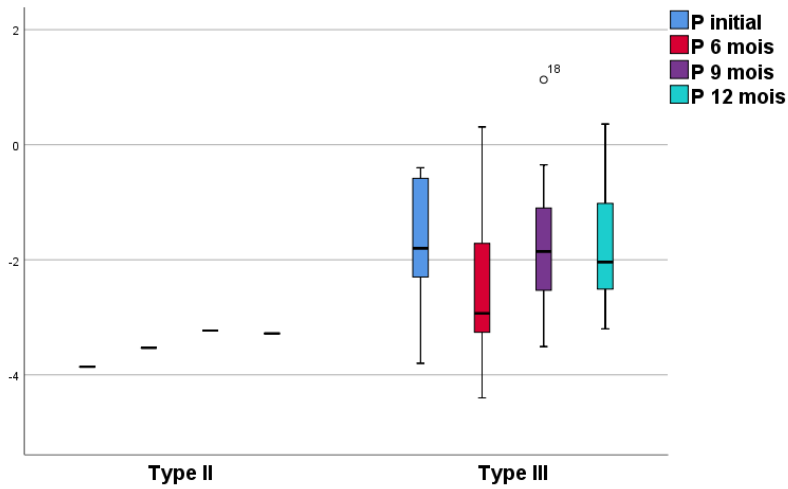


Figure 44 : Z score pour le poids des cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

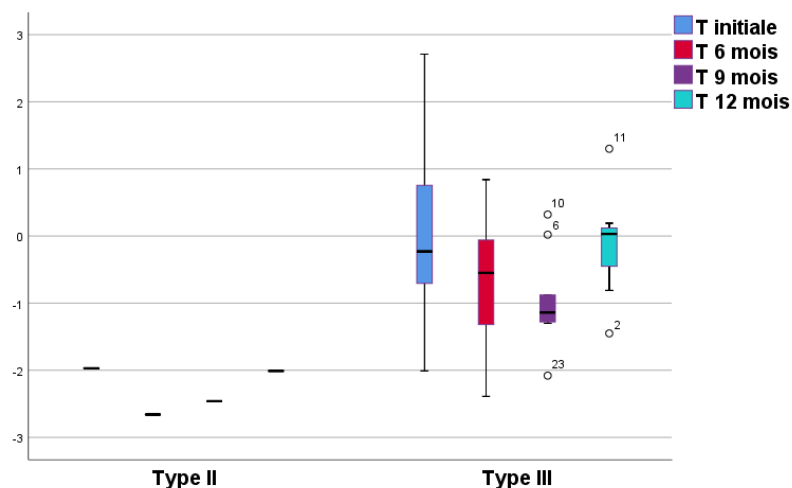


Figure 45 : Z score pour la taille des cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

Tableau 24 : Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire parmi les cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de décompensation ascitique	Décompensation ascitique	Total
	péri-opératoire	péri-opératoire	
Type II	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Type III	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et clairance de l'ictère :

Le TCI était de 100 % dans les AVB de type II et de 13,3 % dans les AVB de type III, $p = 0,188$ (tableau 25).

Tableau 25 : Taux de clairance de l'ictère des cas d'AVB opérés en fonction du type d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de clairance	Clairance	Total
	Type II	0 (0%)	
Type III	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et hémorragie digestive :

L'incidence de l'hémorragie digestive était de 13,3 % dans les AVB de type III et de 0 % dans les AVB de type II, $p = 1$ (tableau 26).

Tableau 26 : Incidence de l'hémorragie digestive des cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Type II	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Type III	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)
Total	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et ascite :

Cette complication était survenue avec une incidence de 53,3 % et de 0 % respectivement dans les AVB de type III et II, $p = 1$ (tableau 27).

Tableau 27 : Incidence de l'ascite parmi les cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'ascite	Ascite	Total
Type II	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Type III	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100%)
Total	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et cholangite ascendante :

Les cholangites ascendantes étaient observées uniquement dans les AVB de type III avec une incidence de 40 %, $p = 1$ (tableau 28).

Tableau 28 : Incidence de la cholangite ascendante parmi les cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de cholangite	Cholangite	Total
Type II	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Type III	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)
Total	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et prurit :

Le prurit était retrouvé avec une incidence de 100 % dans les AVB de type II et 80 % dans les AVB de type III, $p = 1$ (tableau 29).

Tableau 29 : Incidence du prurit parmi les cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de prurit	Prurit	Total
Type II	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Type III	3 (20%)	12 (80%)	15 (100%)
Total	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)

❖ Type d'AVB et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était respectivement de 100 % et 73,7 % respectivement pour le groupe d'AVB de type II et III, $p = 0,465$ (Figure 46).

Le taux de SFN à 1 an était respectivement de 100 % et 68,4 % respectivement pour le groupe d'AVB de type II et III, $p = 0,298$ (Figure 47).

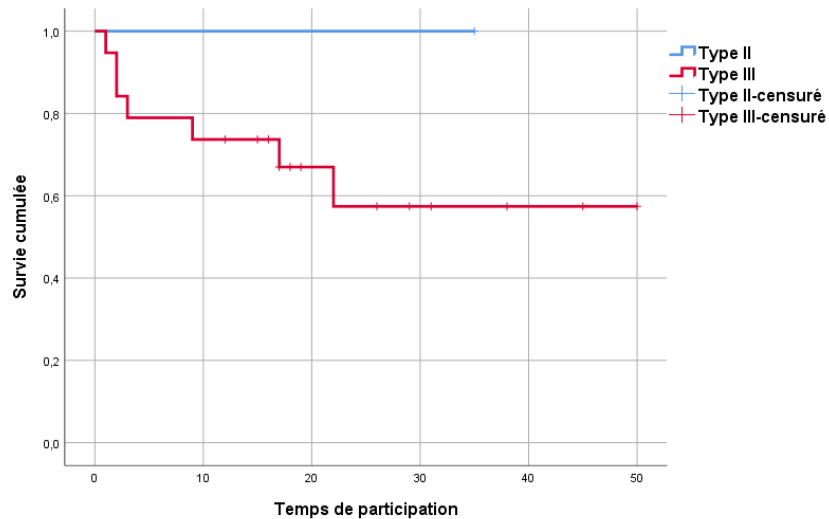


Figure 46 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

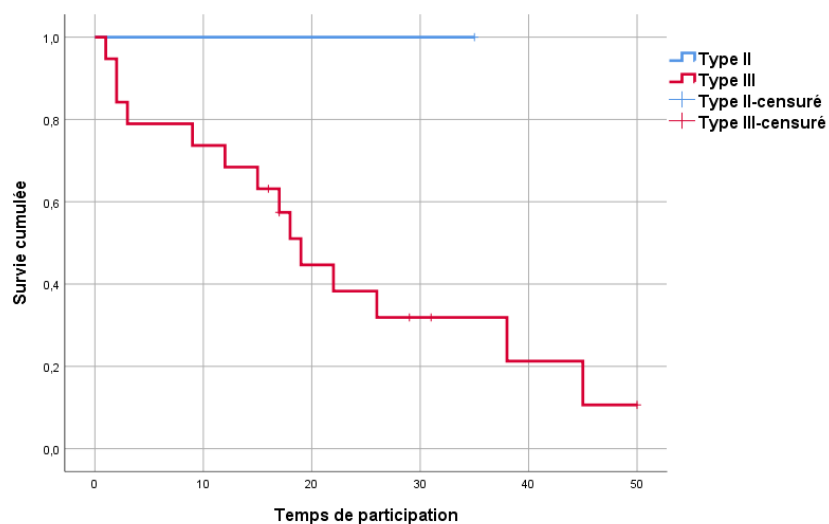


Figure 47 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction du type, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.1.4. Malformations associées :

❖ Malformations et état nutritionnel :

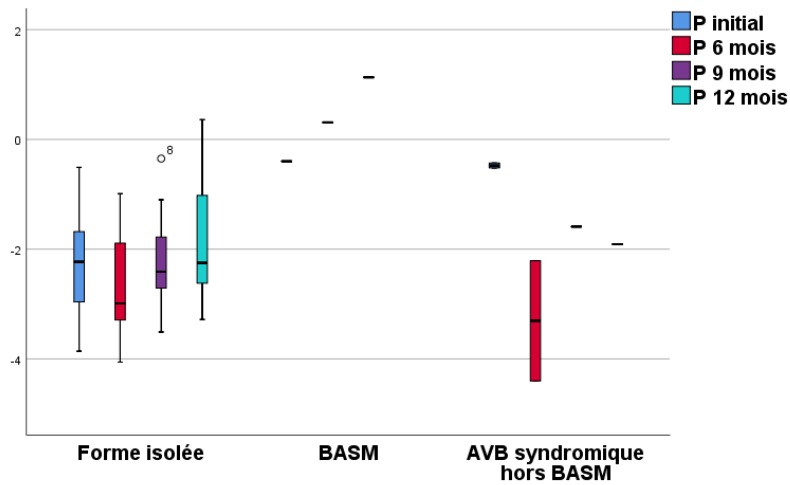


Figure 48 : Z score pour le poids des cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée

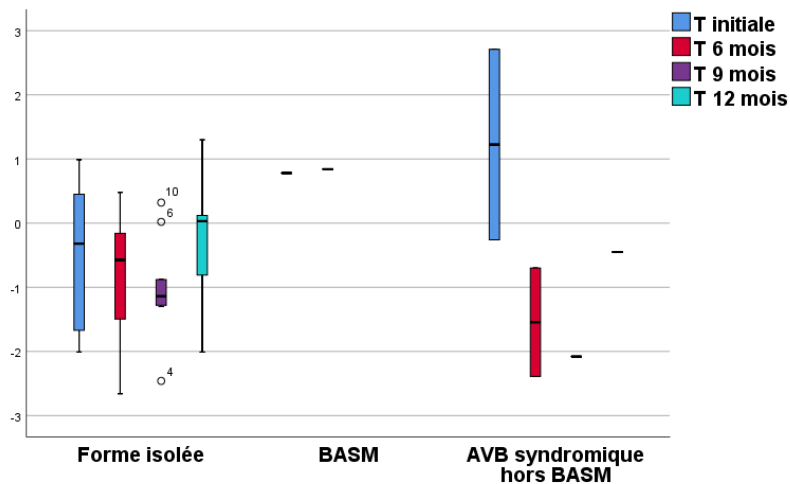


Figure 49 : Z score pour la taille des cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Malformations et décompensation oedémato-ascitique péri-opératoire :

Cette complication était survenue dans 15,4 % des formes isolées contre 50 % des AVB syndromiques hors BASM et 0 % des BASM, $p = 0,489$ (tableau 30).

Tableau 30 : Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire parmi les cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de décompensation ascitique péri-opératoire	Décompensation ascitique péri-opératoire	Total
Forme isolée	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100%)
BASM	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Malformations et clairance de l'ictère :

Le TCI était de 23,1 % dans les formes isolées et de 0 % dans les formes syndromiques, $p = 1$ (tableau 31).

Tableau 31 : Taux de clairance de l'ictère des cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de clairance	Clairance	Total
Forme isolée	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (100%)
BASM	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Malformations et hémorragie digestive :

Le pourcentage des nourrissons ayant présenté une hémorragie digestive était de 7,7 % dans les formes isolées, 0 % dans les BASM et 50 % des AVB syndromiques hors BASM, $p = 0,350$ (tableau 32).

Tableau 32 : Incidence de l'hémorragie digestive parmi les cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Forme isolée	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13 (100%)
BASM	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Total	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)

❖ Malformations et ascite :

Cette complication était survenue dans 38,5 % des formes isolées et 100 % des BASM et des AVB syndromique hors BASM, $p = 0,2$ (tableau 33).

Tableau 33 : Incidence de l'ascite parmi les d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'ascite	Ascite	Total
Forme isolée	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100%)
BASM	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
Total	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)

❖ Malformations et cholangite ascendante :

Les cholangites ascendantes étaient observées dans 38,5 % des formes isolées contre 0 % des BASM et 50 % des AVB syndromiques hors BASM, $p = 1$ (tableau 34).

Tableau 34 : Incidence des cholangites ascendantes parmi les cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de cholangites	Cholangite	Total
Forme isolée	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100%)
BASM	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Total	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

❖ Malformations et prurit :

Le prurit était plus fréquemment rencontré dans les formes isolées (92,3 %) que dans les AVB syndromiques hors BASM (50 %) et les BASM (0 %), $p = 0,071$ (tableau 35).

Tableau 35 : Incidence du prurit parmi les cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de prurit	Prurit	Total
Forme isolée	1 (7,7%)	12 (92,3%)	13 (100%)
BASM	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
AVB syndromique hors BASM	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Total	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)

❖ Malformations associées et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était respectivement de 81,3 %, 100 % et 33,3 % respectivement pour les AVB isolées, BASM et les AVB syndromiques hors BASM, $p = 0,250$ (Figure 50).

Le taux de SFN à 1 an était respectivement de 75 %, 100 % et 33,3 % respectivement pour les AVB isolées, BASM et les AVB syndromiques hors BASM, $p = 0,453$ (Figure 51).

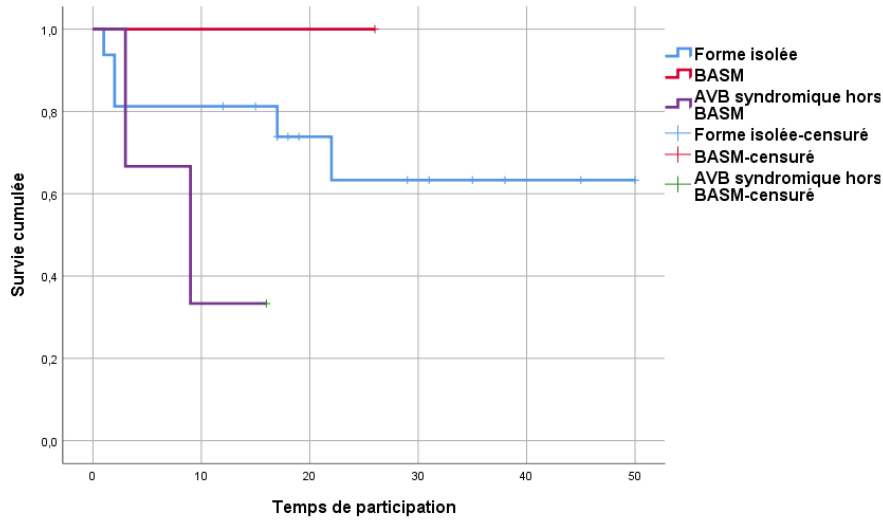


Figure 50 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

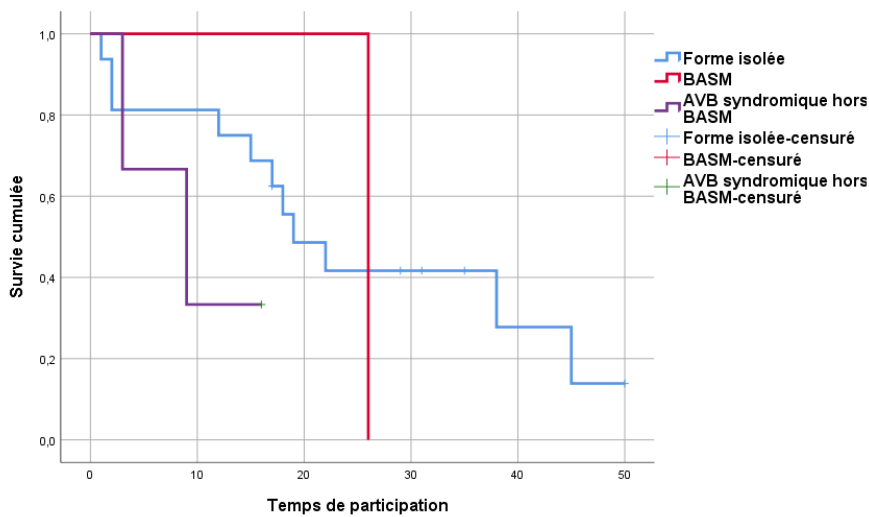


Figure 51 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction de l'existence d'une malformation associée, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.1.5. Cholangite :

❖ Cholangite et état nutritionnel :

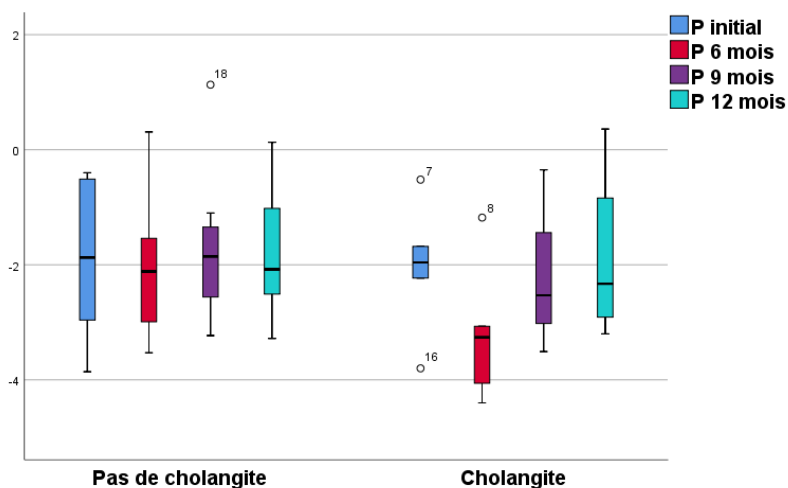


Figure 52 : Z score du poids des cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

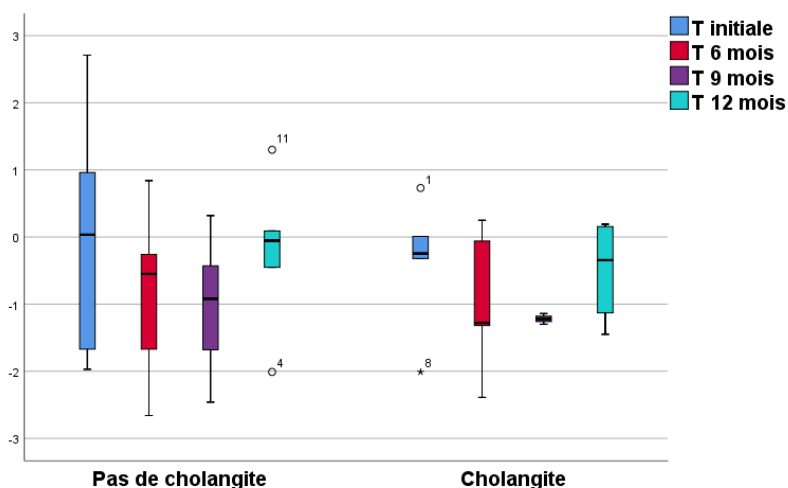


Figure 53 : Z score de la taille des cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Cholangite et clairance de l'ictère :

Le TCI était de 20 % dans le groupe sans cholangite et de 16,7 % dans le groupe avec cholangite, $p = 1$ (tableau 36).

Tableau 36 : Taux de clairance de l'ictère des cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de clairance	Clairance	Total
Absence de cholangite	8 (80%)	2 (20%)	10 (100%)
Présence de cholangite	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16(100%)

❖ Cholangite et hémorragie digestive :

Le pourcentage des nourrissons ayant présenté une hémorragie digestive était de 10 % contre 16,7 % en absence qu'en présence d'une cholangite, $p = 1$ (tableau 37).

Tableau 37 : Incidence de l'hémorragie digestive parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Absence de cholangite	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)
Présence de cholangite	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
Total	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16(100%)

❖ Cholangite et ascite :

Le pourcentage des nourrissons ayant présenté une ascite était de 60 % dans le groupe sans cholangite et de 33,3 % dans le groupe avec cholangite (33,3 %), $p = 0,608$ (tableau 38).

Tableau 38 : Incidence de l'ascite parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'ascite	Ascite	Total
Absence de cholangite	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
Présence de cholangite	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
Total	8 (50%)	8 (50%)	16(100%)

❖ Cholangite et prurit :

L'incidence du prurit était de 70 % le groupe sans cholangite et 100 % dans le groupe avec cholangite, $p = 0,250$ (tableau 39).

Tableau 39 : Incidence du prurit parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de prurit	Prurit	Total
Absence de cholangite	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)
Présence de cholangite	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)
Total	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)

❖ Cholangite et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était respectivement de 100 % et 83,3 % respectivement pour les groupes d'AVB sans et avec cholangite, $p = 0,920$ (Figure 54).

Le taux de SFN à 1 an était respectivement de 100 % et 66,7 % respectivement pour les groupes d'AVB sans et avec cholangite, $p = 0,314$ (figure 55).

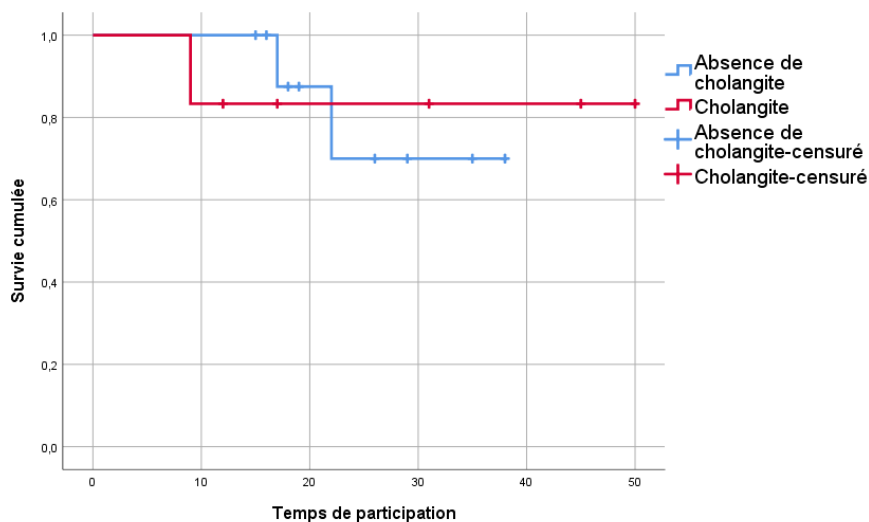


Figure 54 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

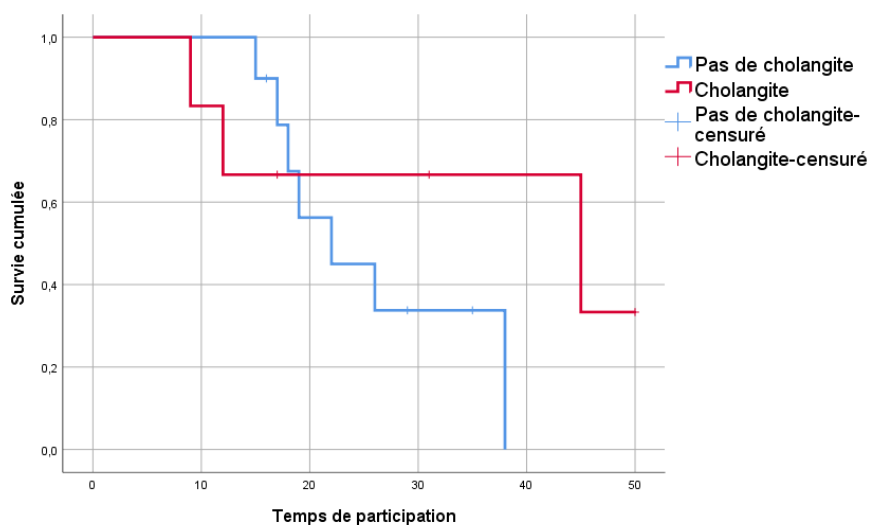


Figure 55 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction de la présence d'une cholangite, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.1.6. Clairance de l'ictère :

- ❖ Clairance de l'ictère et état nutritionnel :

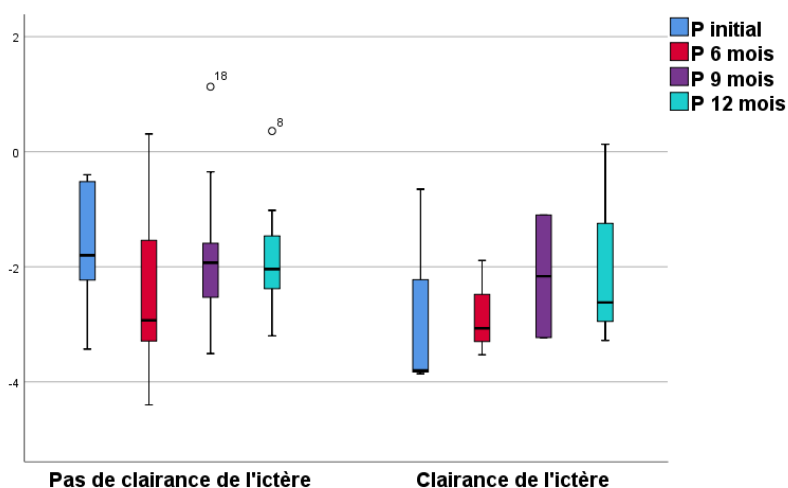


Figure 56 : Z score du poids des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

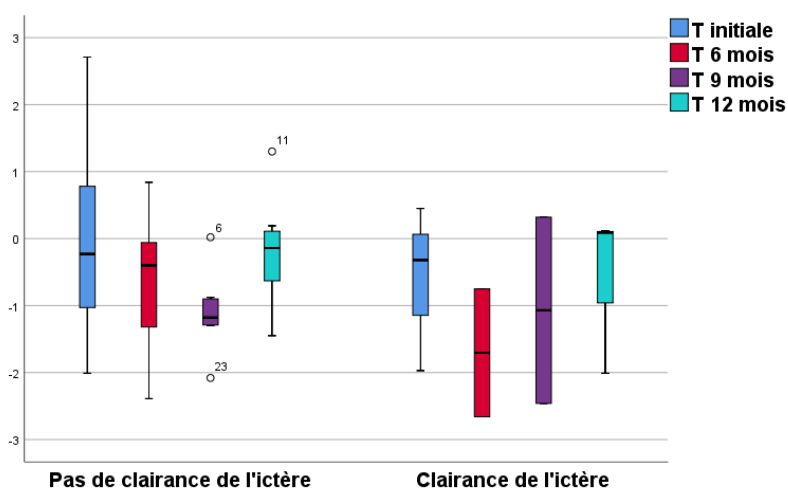


Figure 57 : Z score de la taille des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Clairance de l'ictère et décompensation ascitique péri-opératoire :

L'incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire était de 0 % dans le groupe d'AVB avec clairance de l'ictère et de 23,1 % dans le groupe d'AVB sans clairance, $p = 1$ (tableau 40).

Tableau 40 : Incidence de la décompensation ascitique péri-opératoire parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de décompensation ascitique péri-opératoire	Décompensation ascitique péri-opératoire	Total
Pas de clairance	10 (76,9%)	3 (23,1%)	13 (100%)
Clairance	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
Total	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)

❖ Clairance de l'ictère et hémorragie digestive :

L'incidence de l'hémorragie digestive était de 0 % dans le groupe d'AVB avec clairance de l'ictère et de 15,4 % dans le groupe d'AVB sans clairance, $p = 1$ (tableau 41).

Tableau 41 : Incidence de l'hémorragie digestive parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	Total
Pas de clairance	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100%)
Clairance	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
Total	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)

❖ Clairance de l'ictère et ascite :

L'incidence de l'ascite était de 0 % dans le groupe d'AVB avec clairance de l'ictère et de 61,5 % dans le groupe d'AVB sans clairance, $p = 0,2$ (tableau 42).

Tableau 42 : Incidence de l'ascite parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas d'ascite	Ascite	Total
Pas de clairance	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13 (100%)
Clairance	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
Total	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)

❖ Clairance de l'ictère et cholangite :

L'incidence des cholangites ascendantes était de 33,3 % dans le groupe d'AVB avec clairance de l'ictère et de 38,5 % dans le groupe d'AVB sans clairance, $p = 1$ (tableau 43).

Tableau 43 : Incidence des cholangites parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de cholangite	Cholangite	Total
Pas de clairance	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100%)
Clairance	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
Total	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16 (100%)

❖ Clairance de l'ictère et prurit :

L'incidence du prurit était de 100 % dans le groupe d'AVB avec clairance de l'ictère et de 76,9 % dans le groupe d'AVB sans clairance, $p = 1$ (tableau 44).

Tableau 44 : Incidence du prurit parmi les cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Pas de prurit	Prurit	Total
Pas de clairance	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13 (100%)
Clairance	0 (0%)	3 (100%)	3 (100%)
Total	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)

❖ Clairance de l'ictère et taux de survie :

Le taux de SR à 1 an était de 100 % et de 92,3 % respectivement pour les AVB avec et sans clairance d'ictère, $p = 0,284$ (Figure 58).

Le taux de SFN à 1 an était de 100 % et de 84,6 % respectivement pour les AVB avec et sans clairance de l'ictère, $p = 0,029$ (Figure 59).

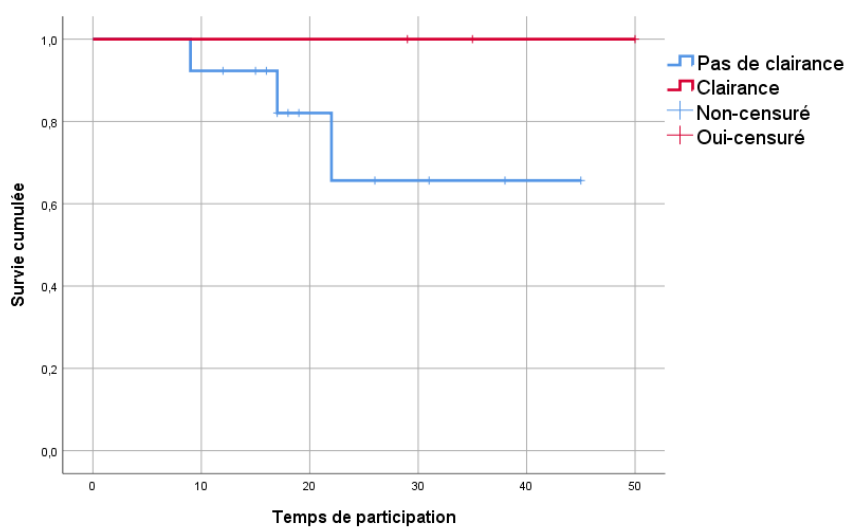


Figure 58 : Taux de survie réelle des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

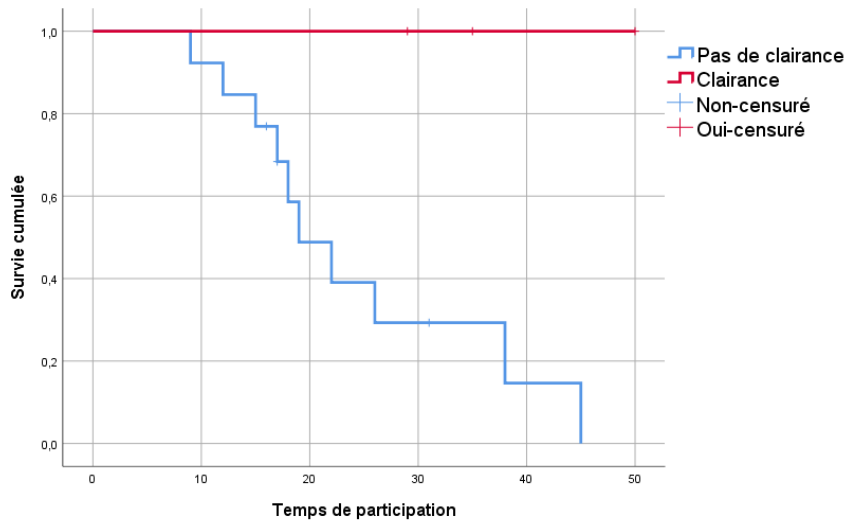


Figure 59 : Taux de survie avec le foie natif des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

❖ Clairance de l'ictère et PELD score/ APRI / VPR :

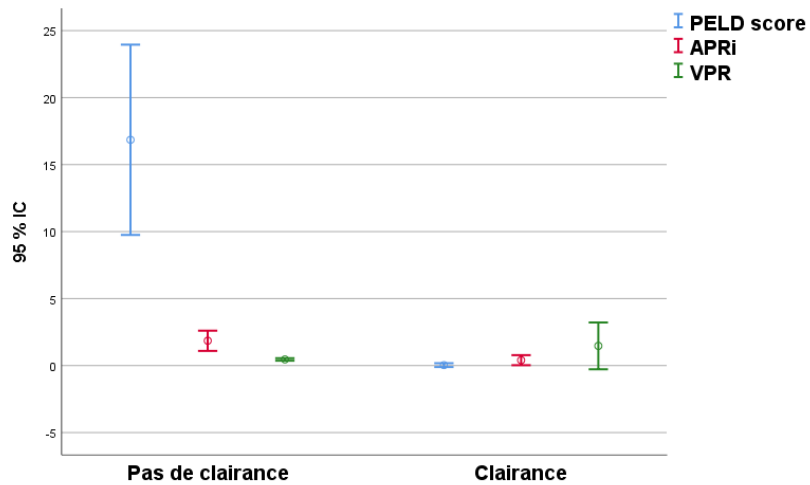


Figure 60 : PELD score / APRI / VPR à 1 an de vie des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

Tableau 45 : Comparaison du PELD score / APRI / VPR à 1 an de vie des cas d'AVB opérés en fonction de la clairance de l'ictère, EHS SMK, Constantine, 2022

	Clairance		Moyenne	Ecart type	Intervalle de confiance à 95 %		Valeur du <i>p</i>
	de l'ictère	<i>n</i>			Limite inf	Limite sup	
PELD score à 1 an	Non	6	16,85	6,76	7,25	26,38	0,207
	Oui	3	0,03	0,05			
APRI à 1 an	Non	6	1,85	0,71	0,42	2,47	0,274
	Oui	3	0,40	0,14			
VPR à 1 an	Non	6	0,45	0,08	-1,65	-0,36	0,028
	Oui	3	1,46	0,70			

4.3.2. Evaluation de la prise en charge des nourrissons atteints d'AVB :

4.3.2.1. Analyse du retard de l'âge du Kasai à différents niveaux :

4.3.2.1.1. Age aux premiers symptômes :

- ❖ Age moyen à l'apparition / constatation d'un des symptômes du syndrome cholestatique (ictère, décoloration des selles, urines foncées) était de 8,42 jours +/- 10,2 avec une médiane de 6 j (0-40 j).
- ❖ Les symptômes étaient constatés en premier lieu majoritairement (91,67 % des cas) par les parents.

4.3.2.1.2. Première consultation :

Dans le tableau suivant (tableau 61) sont rapportés : l'âge à la première consultation, le délai entre la constatation et ou l'apparition des premiers symptômes et la première consultation et le nombre de consultations avant la suspicion du diagnostic :

Tableau 46 : Age à la première consultation et nombre de consultations avant la suspicion du diagnostic d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age à la 1 ^{ère} consultation (j)	24	20,58	20,774	13,00	0	70
Délai entre 1 ^{ers} symptômes et 1 ^{ère} consultation (j)	24	12,25	17,541	5,00	0	68
Nombre de consultation avant la suspicion du diagnostic (j)	24	1,96	1,268	2,00	0	4

❖ Premier médecin consulté :

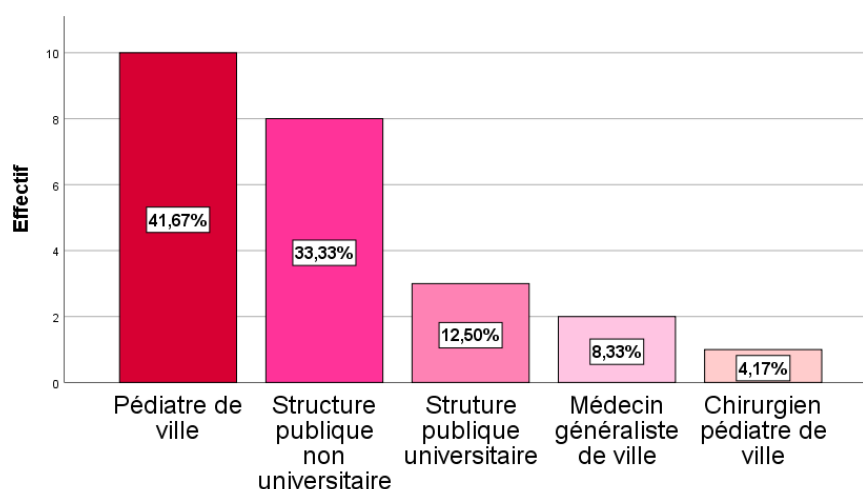


Figure 61 : Premier médecin consulté dans les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.2.1.3. Explorations réalisées :

- ❖ Age au premier bilan biologique et à la première échographie hépatique (tableau 47) :

Tableau 47 : Age à la première échographie hépatique et au premier bilan biologique des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age à la première échographie hépatique (j)	24	49,75	28,822	46,50	3	149
Age au premier bilan biologique (j)	24	37,75	22,448	36,00	1	83

- ❖ Pertinence de la première échographie hépatique demandée :

L'échographie était évocatrice d'AVB dans 65,22 % des cas.

- ❖ Taux de réalisation de la CPRM (Bili-IRM) (figure 62) :

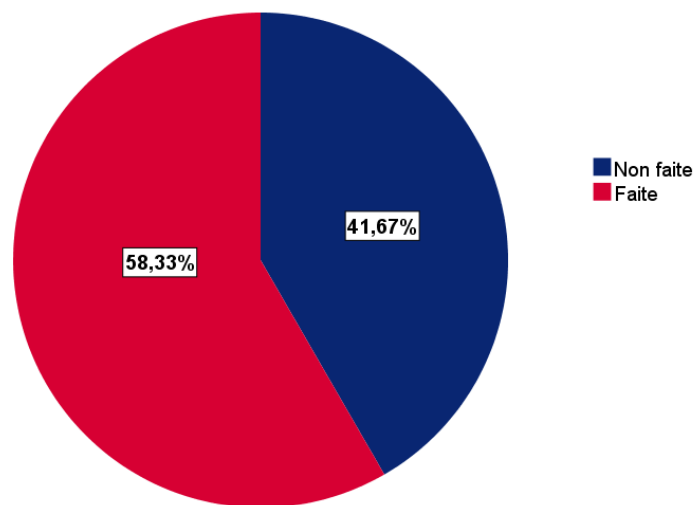


Figure 62 : Taux de réalisation de la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (CPRM) dans les cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

- ❖ Influence de la réalisation de la bili-IRM sur l'âge au Kasai :

L'âge moyen au Kasai était inférieur (60,4 jours +/- 23,462) dans le groupe d'AVB où la CPRM n'était pas réalisée que dans le groupe d'AVB où la CPRM était réalisée (70,6 jours +/-11,217), avec une différence de 10,2 jours, IC à 95 % : [-27,979, + 7,579], $p = 0,237$.

4.3.2.1.4. Diagnostic :

- ❖ Répartition des diagnostics évoqués hors AVB :

Les principaux diagnostics évoqués étaient (figure 63) : l'ictère physiologique (14 cas = 58,33 %) et l'hémolyse par incompatibilité (20,83 %). Aucun diagnostic n'était évoqué dans 25 % des cas (6 cas).

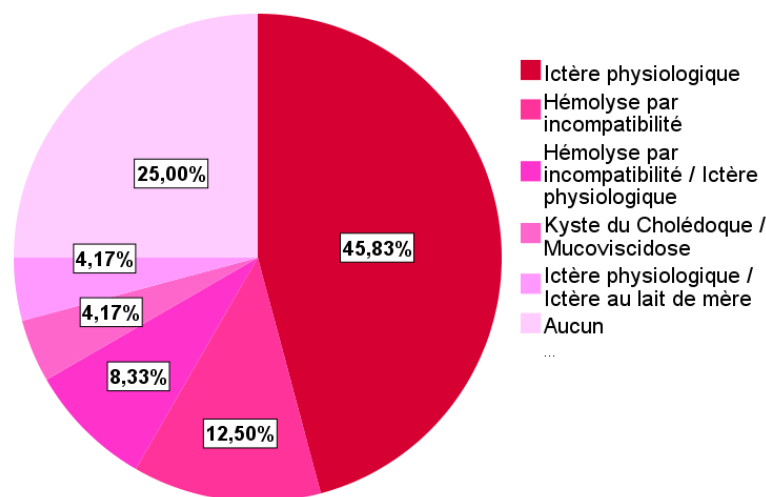


Figure 63 : Diagnostics évoqués hors AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

- ❖ Age à la suspicion du diagnostic d'AVB et délai entre première consultation et suspicion du diagnostic (tableau 48) :

Tableau 48 : Age à la suspicion du diagnostic d'atrésie des voies biliaires, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age à la suspicion du diagnostic (j)	24	63,71	45,621	49,50	8	181
Délai entre la première consultation et la suspicion diagnostique (j)	24	42,96	40,045	28,00	0	159

- Médecin évoquant le diagnostic :

- ❖ Le diagnostic d'AVB était évoqué principalement (41,67 % des cas) dans un établissement publique universitaire (Figure 64).

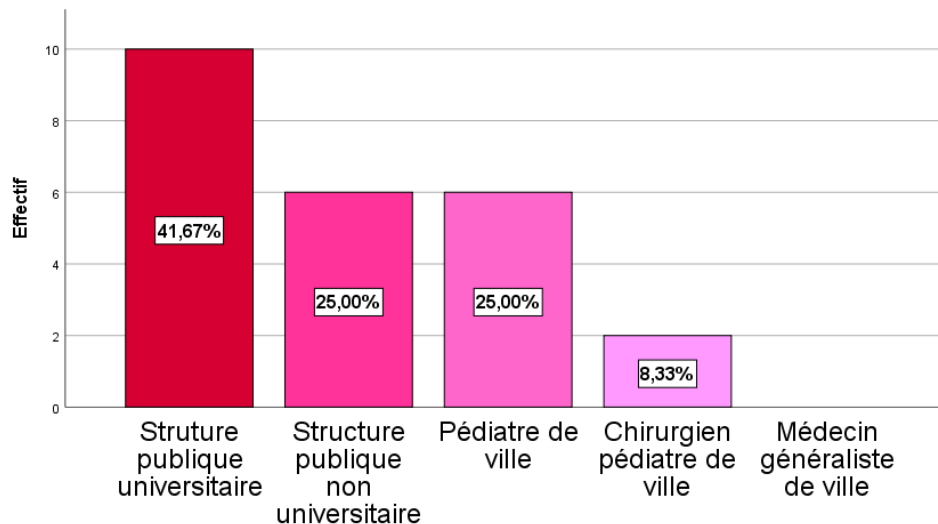


Figure 64 : Médecin évoquant le diagnostic d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.2.1.5. Prise en charge chirurgicale : (AVB non opérées exclues) :

- ❖ Age à l'orientation et ou à l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique (tableau 49).
- ❖ Délai entre la suspicion du diagnostic et l'hospitalisation ou orientation en chirurgie pédiatrique (tableau 49).
- ❖ Délai entre orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie et le Kasai (tableau 49).

Tableau 49 : Age à l'orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique, EHS SMK, Constantine, 2022

	<i>n</i>	Moyenne	Ecart type	Médiane	Min	Max
Age à l'hospitalisation en chirurgie (j)	20	54,40	21,620	54,50	11	101
Délai entre la suspicion du diagnostic et l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique (j)	20	5,20	8,231	2,00	0	28
Délai entre l'orientation / hospitalisation en chirurgie et le Kasai (j)	20	11,05	9,567	8,00	1	41

4.3.2.1.6. Récapitulatif des différents délais (figure 65) :

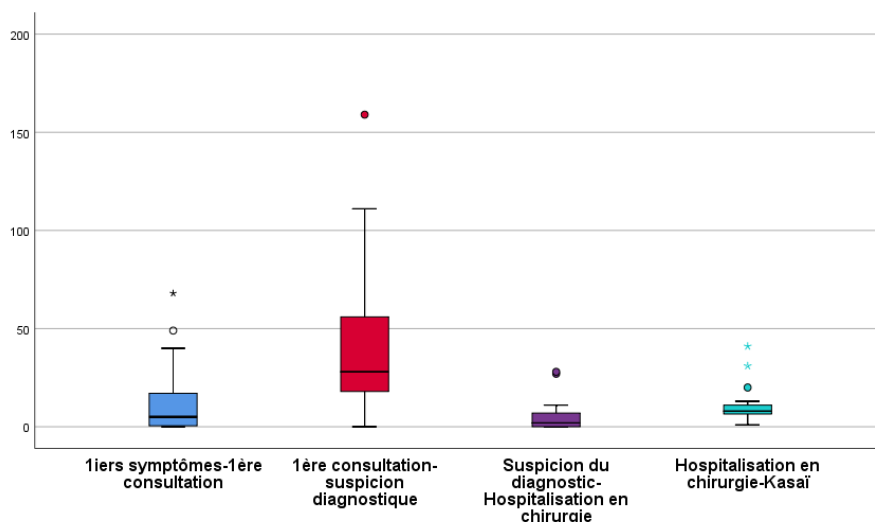


Figure 65 : Récapitulatif des différents délais entre le premier symptôme et le Kasai, EHS SMK, Constantine, 2022

4.3.2.2. Evaluation de la prise en charge nutritionnelle :

❖ Age au début de la prise en charge nutritionnelle :

L'âge moyen au début de la prise en charge nutritionnelle était de 88,54 j +/- 46,13 avec une médiane de 78,5 j (11-175 j).

❖ Lait utilisé :

La majorité des nourrissons recevaient un hydrolysate de protéines du lait de vache seul (83,33 % des cas) et 16,67 % recevaient en plus une préparation élémentaire (type Heparon Junior).

❖ Compléments nutritionnels oraux :

L'enrichissement en triglycérides à chaîne moyenne (huile de TCM) était possible chez seulement 4,17 % des cas (1 cas).

75 % des nourrissons recevaient de la Dextrine maltose mais d'une façon discontinue, 25 % ne la recevaient pas du tout.

Seulement 33,3 % des nourrissons bénéficiaient d'autres compléments nutritionnels oraux.

❖ Recours à l'alimentation entérale :

L'alimentation entérale était mise en route dans 33,33 % des cas.

❖ Vitaminothérapie ADEK :

La moitié des nourrissons recevaient correctement les vitamines ADEK.

4.3.2.3. Evaluation de la prise en charge médicamenteuse :

❖ Acide ursodésoxycholique :

L'acide ursodésoxycholique était reçu correctement dans 65 % des cas.

❖ Administration de la Rifampicine :

La Rifampicine n'était pas indiquée dans 30 % des cas et seulement 42,85 % des nourrissons la recevaient régulièrement lorsqu'elle était indiquée.

4.3.2.4. Vaccination :

Tableau 50 : Taux et âge à la vaccination des cas d'AVB, EHS SMK, Constantine, 2022

Vaccin	n	Taux de vaccination (%)	Age à la vaccination*				
			Moyenne	Médiane	Ecart type	Min	Max
Naissance	22	95,65	10,27	0,50	26,664	0	123
2 mois	14	85	5,64	5,00	3,895	3	18
3 mois	14	85	6,36	5,50	4,584	3	21
4 mois	10	68,42	8,90	8,00	5,466	4	23
11 mois	8	80	13,63	11,50	4,534	11	24

*L'âge à la vaccination est indiqué en jours pour la vaccination de la naissance et en mois pour les vaccins du 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 11^{ème} mois.

Chapitre V :

Discussion

DISCUSSION :

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie rare d'évolution rapidement cirrhogène en absence d'une prise en charge chirurgicale adéquate et précoce. Le pronostic à court et à long terme de l'AVB est préoccupant avec un recours quasi obligatoire à la transplantation hépatique à un âge très variable^[1].

Notre étude représente la première étude à l'échelle national s'intéressant spécifiquement au profil évolutif et au pronostic à court terme de l'AVB. Elle est menée dans un établissement spécialisé (EHS Sidi mabrouk de Constantine) où la prise en charge de l'AVB est assurée à la fois par un service de chirurgie pédiatrique (pour les cas bénéficiant d'une exploration chirurgicale avec ou sans Kasai) et un service de pédiatrie (pour tous les cas). Nous n'avons pas à notre connaissance et à l'heure actuelle de données indiquant l'existence d'autres études nationales remplissant cet objectif.

Notre étude est confrontée dès le départ à deux problèmes. Le premier est au niveau du recrutement des malades avec un faible effectif (24 au total) attendu pour cette maladie rare malgré l'étalement de la période d'étude sur 4 ans et demi ce qui pourrait retentir sur la significativité statistique des résultats obtenus.

Le deuxième concerne le choix initial d'inclure ou non les cas d'AVB ne bénéficiant pas du Kasai étant donné que la majorité des études portant sur le pronostic de l'AVB les exclue de leur évaluation. Nous avons choisi d'inclure les cas non opérés étant donné qu'ils représentent un pourcentage (16,66 %) non négligeable de notre effectif, et qu'ils nous permettent d'évaluer le profil évolutif et le pronostic spontanés de cette maladie.

PROFIL EVOLUTIF ET PRONOSTIC A COURT TERME :

1. Clairance de l'ictère :

Le taux de clairance de l'ictère (TCI) dans notre étude à 6 mois post-Kasai était de 18,75 % (3 cas parmi 16). Il est considéré comme assez faible en le comparant à celui rapporté dans les registres d'AVB des pays développés (tableau 51) :

- Le TCI rapporté dans une récente étude japonaise utilisant les données du registre japonais d'AVB (*JBAR : Japanese Biliary Atresia Registry*) incluant 2643 cas d'AVB de type III

opérés entre 1989 et 2018 (en excluant ceux pris en charge dans l'hôpital universitaire de Tohoku servant de comparaison dans l'étude) était très élevé (62,95 %)^[12].

- Dans une étude comparative appréciant l'effet sur le pronostic de l'AVB du programme de dépistage basé sur l'échelle colorimétrique des selles et instauré au Taiwan dès 2002, le TCI (clairance définie par un taux de bilirubine totale (TBT) < 2 mg/dl à 3 mois post-Kasaï) était respectivement de 34,8 % et 60,8 % durant les périodes 1990-2000 et 2002-2005^[123].
- Dans une large étude prospective multicentrique américaine rapportée par Shneider^[118] incluant 173 cas d'AVB entre 2004 et 2011, le TCI estimé à 3 mois post-Kasaï (TBT < 2 mg/dl) était de 50 %.
- 38,8 % (516 parmi 1330 cas d'AVB) était le TCI dans une large étude multicentrique française^[120] comparant le profil évolutif de 4 cohortes d'enfant atteints d'AVB classées en fonction de l'année de naissance (naissance de 1986 à 1996, 1997 à 2002, 2003 à 2009 et 2010 à 2015). Il restait stable entre les 4 cohortes (respectivement 36,9 %, 45,4 %, 37,3 % et 37,5 %). Notant que la clairance de l'ictère dans cette étude était estimée non seulement à 6 mois mais à n'importe quel moment en post-Kasaï et que le TBT seuil était de 20 µmol/l (11,7 mg/l).
- Le TCI était de 64 % (95 parmi 148 cas d'AVB) dans une étude multicentrique récente réalisée dans les pays scandinaves (Finlande, Danemark, suède, Norvège)^[121].
- Dans une autre étude multicentrique menée sur une période de 10 ans au Royaume-Uni et pays de Galle (1999 à 2009)^[122], 232 nourrissons ont déjàuni parmi 424 (TBT < 20 µmol/l à 6 mois post-Kasaï) soit un TCI de 55 %.
- 17 parmi 43 ont normalisé leur TBT en post-Kasaï dans l'étude nationale suisse (TCI = 39,5 %)^[262].

Le TCI rapportée dans les études monocentriques est également plus élevée que le nôtre : 73,3 % dans le centre hospitalier de Tohoku à Tokyo (224 cas d'AVB de type III opérés entre 1972 et 2018)^[12], 72,3 % dans une étude rétrospective monocentrique sud-coréenne^[124], 44 % (21 parmi 48) dans un centre spécialisé malaysien^[126], 36,7 % (29 cas d'AVB parmi 79) dans un autre centre à New Delhi ^[125] et 33 % (4 cas parmi 12) dans un centre spécialisé à Riyad en Arabie Saoudite^[127].

Enfin, le TCI (TBT < 10 mg/l à 6 mois post-Kasaï) rapportée par R Belbouab dans son étude portant sur 3 villes du centre algérien (Alger, Boumerdes et Blida) était de 40,6 % (13 cas parmi 32 opérés). Il est donc supérieur au nôtre.

La clairance de l'ictère dans notre étude était obtenue à moins de 3 mois post-Kasaï dans 1 cas (33,3%) et à moins de 6 mois post-Kasaï dans 2 cas (66,7 %). Le TCI à 3 mois post-Kasaï était donc très faible (6,25 %). Aucune clairance de l'ictère n'était obtenue après 6 mois post-Kasaï.

Le TCI faible dans notre étude pourrait en partie être expliquée par une absence de recoloration des selles en post-opératoire observée dans 3 cas (18,8 %) mais surtout la constatation d'une décoloration secondaire et persistante des selles dans 3 autres cas (18,8 %), ce qui fait un total de 6 cas d'AVB (37,6 %) sans espoir ultérieur de déjàunissement.

Tableau 51 : Principales études multicentriques rapportant par pays le pronostic de l'atrésie des voies biliaires

Pays	Période d'évaluation	Nombre total de patient	Nombre total de patient opéré (%)	Age moyen au Kasaï (limites)	TCI (%)
Japon (JBAR) ^[92]	1989-2015	3160	3090 (98 %)	68,1 ^o	≈ 60 %
USA (BARC) ^[117]	1997-2000	104	104	61 (11-153)	ND
USA (PROBE) ^[118]	2004-2011	137	137	58,5 ^o	50 %
Royaume-Uni et pays de Galles ^[122]	1999-2009	443	424 (95,7 %)	54 (7-209)	55 %
France ^[120]	1986-2015	1428	1340 (94 %)	59 (6-199)	38,8 %
Pays nordiques ^[121]	2005-2016	158	148 (93,6 %)	60 (4-165)	64 %
Canada ^[263]	1985-2002	349	312 (89 %)	65* (6-200)	ND
Taiwan ^[264]	1997-2011	540	484 (89,6 %)	51,6 ^{ox}	ND
Suisse ^[262]	1994-2004	48	43 (89,5 %)	68* (30-126)	39,5 %

ND : non déterminé

^o : limites d'âge au Kasaï non précisée dans l'étude.

* : exprimée en médian d'âge

× : Age moyen au Kasaï par période : 58,2 (1997-2001), 50,5 (2002-2006) et 46 (2007-2011)

2. Complications chirurgicales péri-opératoires :

Les complications chirurgicales notées dans notre série étaient : une fistule entéro-cutanée, une hernie inguinale droite, une section du pédicule splénique (splénectomie d'hémostase) et une péritonite biliaire. Elles intéressaient au total 4 cas parmi 20 (20 % des cas d'AVB opérés). L'incidence des complications chirurgicales dans notre étude est plus élevée que celle rapportée dans une étude rétrospective basée sur le registre national suisse de l'AVB incluant 62 cas opérés entre 1994 et 2017 (10 %)^[175] et dans une récente étude rétrospective monocentrique chinoise incluant 422 cas d'AVB (6,9 %)^[174].

Les fistules intestinales étaient survenues chez 5 % des cas, incidence plus élevée que celle rapportée dans la série suisse (0 %)^[175] mais proche de celle de la série chinoise (3,3 %)^[174].

La fuite biliaire était survenue dans 5 % des cas. Cette complication était absente dans les 2 séries suisse et chinoise (0 %). Une incidence proche (3,2 %) était rapportée dans une série thaïlandaise monocentrique incluant 92 cas^[182].

Enfin, la hernie inguinale considéré par Madadi-Sanjani comme étant la principale complication chirurgicale post-Kasaï^[179] d'après les résultats de leur série incluant 153 cas d'AVB opérés dans le centre allemand de chirurgie pédiatrique d'Hannover (19,6 % des cas) était survenue seulement dans 5 % des cas de notre série. L'incidence élevée de cette complication dans la série d'Hannover est expliquée par le fait que l'évaluation des complications chirurgicales n'était pas limitée à la période péri-opératoire. Cette complication était absente des 2 séries chinoise et suisse suscitées^[174,175].

3. Les complications médicales péri-opératoires :

15 % des AVB opérés dans notre série ont développé une ascite dans les suites immédiates du Kasaï. L'incidence de cette complication est beaucoup plus élevée que celle de la série suisse (5 %) mais plus basse que celle de la série chinoise (18 %). Une incidence encore plus élevée était rapportée dans l'étude américaine prospective PROBE menée par ChiLDREN (*Childhood Liver Disease Research and Education Network*) incluant 267 cas d'AVB opérés : 81 % n'avaient pas d'ascite ou avaient un liquide péritonéal ≤ 20 ml en per-Kasaï et 19 % avaient une ascite d'un volume > 20 ml^[178].

Les cholangites ascendantes à début très précoce (dans le mois suivant le Kasaï) étaient survenues avec une incidence de 15 % (3 cas parmi 20) avec un délai post-Kasaï de 2, 4 et 12

jours. L'incidence des cholangites péri-opératoires rapportée dans la littérature est variable (31 % dans le registre suisse, 8,5 % dans la série chinoise)^[174,175].

4. Mortalité péri-opératoire :

La mortalité péri-opératoire était très élevée dans notre étude (20 % des cas opérés). Une incidence proche est retrouvée dans une étude multicentrique indienne incluant 121 cas d'AVB opérés par le même chirurgien : 26,5 % des cas étaient décédés dans les 2 semaines suivant le Kasai par sepsis, hémorragie, CIVD, troubles hydro-électrolytiques et pneumonie^[186]. Une incidence de 10,2 % (5 cas) est retrouvée dans une ancienne publication d'Alagille et col en 1976 relatant l'expérience de 2 centres français de chirurgie pédiatrique dans le traitement de 49 cas d'AVB, la cause du décès était un sepsis dans 4 cas et une hémorragie intestinale dans 1 cas^[176]. La mortalité péri-opératoire est très faible dans les pays développés : 0 % dans la série d'Hannover et le registre suisse, 0,7 % (3 cas parmi 422) dans la série chinoise (causes du décès : insuffisance hépatique, hémorragie digestive et obstruction intestinale avec anomalies de la coagulation) et 0,3 % dans l'étude nord-américaine suscitée^[174,175,178,179].

La principale cause de décès dans notre étude était un sepsis survenant dans 2 cas parmi 4 dont un était lié à une péritonite biliaire. Nous pensons que la fréquence élevée des infections nosocomiales péri-opératoires pourrait expliquer cette mortalité très élevée bien que nous ne disposons pas de données quant à la cause du décès des 2 autres cas et que les complications infectieuses péri-opératoires n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans notre étude.

5. Dénutrition :

La dénutrition est une complication assez fréquente selon tous les paramètres anthropométriques utilisés dans notre étude. Elle est présente également à tous les moments d'évaluation de l'état nutritionnel (recrutement, 6, 9 et 12 mois de vie). Nous ne disposons pas de données anthropométriques au moment du Kasai et les paramètres anthropométriques initiaux étaient ceux au recrutement dans l'étude qui pouvait être pré ou post-Kasai pour les cas d'AVB opérées.

On note également une absence d'amélioration des paramètres anthropométriques entre le recrutement et l'âge de 6 mois avec une aggravation du Z score pour le poids (moyenne de -

2,07 versus -2,55 respectivement) et la taille (une moyenne de -0,56 versus -0,89 respectivement), une augmentation du pourcentage de dénutris en fonction du Z score pour le poids (47,83 % versus 70 %) et la taille (13,04 % versus 15,79 %) et du pourcentage des dénutris en fonction du score de Waterlow (77,27 % versus 89,47 %). Toutefois, une amélioration du stade de dénutrition était constatée avec un pourcentage de dénutris sévères plus faible à 6 mois (5,26 %) qu'au recrutement (9,09 %).

Cette absence d'amélioration de l'état nutritionnel est sans doute liée à :

1. Une prise en charge nutritionnelle tardive avec un âge moyen au début de la prise en charge diététique de 88,54 j +/- 46,131 et une médiane de 78,5 j (11-175 j).
2. Aux difficultés rencontrées dans la renutrition en terme de disponibilité des compléments alimentaires oraux d'importance capitale dans la prise en charge diététique des cholestases notamment sévères (25 % des nourrissons ne recevaient pas de Dextrine Maltose et le reste la recevaient d'une façon discontinue, seulement 4,17 % recevaient des huiles à base de TCM (triglycérides à chaîne moyenne) et seulement 33,33 % bénéficiaient d'autres compléments alimentaires de temps à autre). Notant que les hydrolysats de protéines du lait de vache en raison de leur teneur en TCM étaient les principaux laits utilisés chez les nourrissons atteints d'AVB (100 % des cas). Quelques nourrissons (16,67 %) bénéficiaient transitoirement d'une préparation élémentaire type Heparon Junior considéré comme étant idéale à l'alimentation des nourrissons atteints de cholestase sévère comme l'AVB.
3. Aux difficultés rencontrées dans l'alimentation entérale indispensable dans les situations d'échec de la voie orale avec un recours faible de l'ordre de 33,33 % au vu de la non disponibilité des nutri-pompes permettant un retour plus précoce au domicile et évitant les longues hospitalisations mais également des compléments nutritionnels dédiés à la voie entérale non pris en charge par la sécurité sociale et de coût élevé.

Une légère amélioration des paramètres à 9 mois est constatée seulement pour le poids (Z-score moyen passant de -2,55 à 6 mois à -2,14 à 9 mois et pourcentage de dénutris passant de 70 % à 50 %). Le Z score pour la taille était par contre plus bas (moyenne de -0,89 à 6 mois versus -1,42 à 9 mois) ainsi que le pourcentage des dénutris en fonction la taille (15,79 % versus 25 % respectivement à 6 et 9 mois). Une petite amélioration du pourcentage des dénutris en fonction du score de Waterlow est constaté à 9 mois (89,47 % versus 83,33 à 6 mois) avec d'avantage de dénutris légères (50 % à 9 mois versus 36,84 % à 6 mois) mais un pourcentage de dénutris

sévères plus important (16,67 % versus 5,26 %). Enfin, le rapport PBPC était plus bas à 9 mois qu'à 6 mois (moyenne de 0,24 versus 0,25) avec un pourcentage de dénutris graves plus important à 9 mois qu'à 6 mois (80 % versus 50 %).

L'amélioration isolée du Z score-poids pourrait être liée au résultat de la prise en charge diététique débutée ou à la survenue éventuelle d'une ascite donnant une fausse augmentation du poids corporel. L'aggravation du Z score pour la taille est expliquée par le fait que le retentissement de la cholestase sévère engendrée par l'AVB sur la taille est beaucoup plus tardif que celui sur le poids. Le rapport PBPC non influencé par l'ascite permet de trancher en faveur d'un état nutritionnel globalement plus précaire à 9 mois qu'à 6 mois malgré l'initiation de la renutrition et ceci est encore une fois lié aux difficultés rencontrées dans la prise en charge nutritionnelle suscitées.

L'état nutritionnel à 12 mois est amélioré sur tous les paramètres étudiés avec un meilleur Z score-poids (une moyenne de - 1,83 contre -2,55 et -2,14 respectivement à 6 et 9 mois), un meilleur Z score pour la taille (une moyenne de -0,31 contre -0,89 et -1,42 respectivement à 6 et 9 mois), un pourcentage de dénutris plus faible selon la classification de Waterlow (80 % contre 89,47 % et 83,33 % respectivement à 6 et 9 mois) avec absence de dénutris sévères (0 % contre 16,67 % et 5,26 % respectivement à 6 et 9 mois) et enfin un meilleur rapport PBPC (moyenne de 0,25 contre 0,25 et 0,24 respectivement à 6 et 9 mois et un pourcentage de dénutris grave de 37,5 % contre 80 % et 50 % respectivement à 6 et 9 mois).

Nous pensons que l'amélioration de l'état nutritionnel à 12 mois de vie est liée à une éventuelle intensification de la prise en charge nutritionnelle mais surtout à une diminution du nombre des cas d'AVB en dénutrition sévère décédés avant cet âge en état d'hépatopathie très avancée par rapport au nombre de cas d'AVB survivants avec leur foie natif habituellement en meilleur état nutritionnel. Le succès du Kasai contribue sans doute à l'amélioration de l'état nutritionnel observée à 12 mois. Nous revoyons cet impact plus loin dans les facteurs influençant le pronostic.

En comparant nos résultats avec ceux rapportés par le BARC (*Biliary Atresia Registry Consortium*) dans une étude rétrospective incluant 100 cas d'AVB opérés dans 9 centres de chirurgie pédiatrique nord-américains^[142]. Dans cette étude, la moyenne du Z score pour le poids à 12 mois de vie était de -1,34 et était donc meilleure que la nôtre (-1,83). Par contre, la

moyenne du Z score pour la taille à 12 mois de vie était de - 0,93 et donc inférieure à celle trouvée dans notre étude (-0,31 +/- 0,93).

6. Hémorragie digestive :

Dans notre étude, le pourcentage des nourrissons ayant présenté une hémorragie digestive dans la première année de vie était de 15 % (3 cas parmi 20) avec un âge moyen au premier épisode hémorragique de 7,33 mois +/- 3,21 et une médiane de 6 mois (5 mois-11 mois). L'incidence de cette complication était de 12,5 % pour les cas opérés (2 cas parmi 16) et de 25 % pour les cas non opérés (1 cas parmi 4). Nous n'avons pas connaissance d'études évaluant le risque de saignement digestif dans la première année de vie mais les données d'une étude hollandaise rétrospective plaident vers un risque de saignement important dans cette tranche d'âge. Dans cette étude, près d'un quart des nourrissons (18 parmi 74) présentaient un saignement avec un âge moyen de survenu de 9 mois (4-111 mois) et la majorité étaient âgés de moins d'un 1 an, en échec du Kasaï (83 %) et mis en liste d'attente d'une TH (67 %)^[156].

La fibroscopie digestive haute était réalisée chez 55 % (11 cas parmi 20) des cas de notre série et était normale dans seulement 18,18 % (2 cas parmi 11) d'entre eux. Parmi les cas ayant une fibroscopie pathologique (9 cas) : 2 cas avaient une gastropathie hypertensive isolée, 2 cas avaient des varices œsophagiennes (VO) de grade I et 5 cas des VO de grade II ou III associées ou non à des varices oeso-gastriques (VOG) ou à une gastropathie hypertensive. Selon une étude française évaluant la valeur pronostique de l'endoscopie digestive haute chez 139 cas d'AVB à haut risque de développement précoce de varices et de saignement : plus de 50 % (59,2 %) des nourrissons atteints d'AVB développaient des varices (œsophagiennes et ou gastriques) avant l'âge de 2 ans (28 % de grade II et III) et un saignement variqueux était survenu dans 20 % des cas avec un âge moyen au premier épisode hémorragique de 17 mois^[155].

7. Ascite :

En excluant les décompensations oedémato-ascitiques péri-opératoires, l'incidence de cette complication dans notre série était assez élevée (60 %, 12 parmi 20) avec une moyenne d'âge à la première décompensation ascitique de 5,41 +/- 1,31 et une médiane de 5 mois (4-8 mois). L'incidence de l'ascite était de 50 % (8 cas parmi 16) pour les cas opérés. Une incidence globale de 38 % à 2 ans est retrouvée dans la large étude prospective multicentrique nord-américaine

précédemment citée évaluant la valeur pronostique à court terme du TBT à 3 mois post-Kasaï chez 137 cas d'AVB opérés entre 2004 et 2011^[118]. Une incidence moindre (25 %) est retrouvée dans la première étude multicentrique nord-américaine menée entre 1997 et 2000 évaluant le pronostic à court terme de 100 cas d'AVB opérés^[117]. L'incidence de cette complication reste élevée dans notre série même après l'exclusion des cas d'AVB non opérés (non inclus dans les 2 études suscitée) qui représentent 1/6 de notre effectif total évalué et qui avaient tous présenté une ascite. Enfin, une incidence encore plus élevée que la nôtre est retrouvée dans une étude rétrospective monocentrique brésilienne incluant 106 nourrissons atteints d'AVB (dont 81,9 % opérés versus 83,33 % dans notre série) âgés majoritairement de moins d'un an, une ascite était observée chez 68 % d'entre eux et chez 76 % des cas d'AVB de moins d'un an^[168] (versus 60 % dans notre étude).

L'incidence élevée de cette complication est sans doute liée au taux d'échec du Kasaï (81,25 %) avec une progression plus rapide de la cirrhose et une survenue plus précoce de l'ascite. Nous revoyons plus loin l'impact du succès du Kasaï sur le risque de développer une ascite.

8. Cholangite ascendante :

La CA est considérée comme étant la plus fréquente des complications de l'AVB opérée avec une incidence globale très élevée de l'ordre de 40 à 93 % et une survenue précoce majoritairement dans la première année post-HPE (cholangites précoces)^[129]. 6 nourrissons parmi 16 (37,5 %) ont présenté une cholangite ascendante dans la première année de vie dans notre série avec un nombre moyen de cholangite par nourrisson de 1,17 +/- 0,40 et une médiane de 1 (1-2). La moyenne d'âge au premier épisode de cholangite était de 3,83 +/- 2,56 mois avec une médiane de 2,5 mois (2-8 mois).

L'incidence et la récurrence des CA sont très faibles dans notre série en comparaison à celles rapportées dans plusieurs études mono et multicentriques :

- Dans une large étude américaine multicentrique menée par le BARC, 136 cas d'AVB (62,1 %) parmi 219 ont présenté au moins un épisode de cholangite en post-HPE (durée minimale du suivi de 5 ans) dont environ un quart (26,4 %) survenant la première année post-HPE^[135].
- 60,4 % était l'incidence des cholangites (au moins un épisode) dans les 2 ans suivant le Kasaï dans une autre étude multicentrique américaine incluant 1112 cas d'AVB opérés

entre 2004 et 2013 avec un taux de récurrence de l'ordre de 37,2 % (au moins 2 épisodes de cholangites) et de 10,7 % (au moins 5 épisodes de cholangites)^[134].

- Dans une récente étude coréenne-sud, l'incidence était de 78,8 % (126 cas parmi 160), avec une incidence cumulative de 75,5 % et 82,4 % respectivement 1 an et 5 ans post-Kasaï et une récurrence de la cholangite était retrouvée dans 76,2 % des cas^[136].
- Dans le registre japonais d'AVB (JBAR), le taux de cholangites parmi 2913 cas d'AVB opéré entre 1989 et 2015 (2190 Kasaï classique, 590 valve anti-reflux et 161 Suruga II) était plus faible que de ce qui est rapporté ailleurs (respectivement de 42 %, 34 % et 45 % pour chaque procédure)^[92].
- Une incidence proche (43 %) de la nôtre est rapportée par Ramachandran dans une étude prospective monocentrique indienne incluant 62 cas d'AVB opérés entre 2013 et 2018^[252].

Le délai moyen de survenue post-Kasaï du premier épisode de cholangite dans notre étude était de 64,5 j +/- 79,86 avec une médiane de 31,5 j (2-201 j). La CA était survenue majoritairement dans les 3 mois suivant le Kasaï (5 cas parmi 6 soit 83,33 %) et la moitié des cas de cholangites était survenue dans la période péri-opératoire (dans les 30 jours suivant le Kasaï). Un résultat proche avec 51,8 % de l'ensemble des CA précoces survenant dans le mois suivant le Kasaï était rapportée dans l'étude indienne suscitée^[252].

Nous pensons que la CA est sous-diagnostiquée parmi les cas opérés dans notre étude, dans les suites post-opératoires où nous pensons qu'un bon nombre d'infections péri-opératoires (nosocomiales) étaient en réalité des cholangites ascendantes ou provoquées par elles mais également plus tard au vu de la rareté de cette pathologie et de la méconnaissance de cette complication redoutable par les pédiatres de ville ou hospitaliers.

9. Prurit :

Le prurit est une complication classique des hépatopathies cholestatiques du nourrisson et de l'enfant. A côté du syndrome d'Alagille et des cholestases intra-hépatiques familiales progressives (PFIC), l'AVB est reconnue comme étant une des cholestases les plus prurigineuses^[172]. 15 nourrissons dans notre étude parmi 20 (75 %) présentait un prurit avec un âge moyen d'apparition de 6,2 mois +/- 2,48 et une médiane de 6 mois (3-11 mois). Le prurit était présent dans 50 % des cas non opérés (2 parmi 4) et 81,3 % des cas opérés (13 parmi 16). Nous n'avons pas connaissance d'études évaluant l'incidence du prurit à court terme chez les enfants atteints d'AVB.

10. Survie :

Dans notre série, le taux de survie réelle (SR) et de survie avec foie natif (SFN) à 1 an de vie de tous les cas (opérés ou non) étaient respectivement de 66,7 % et de 62,5 %. Ceux des cas opérés étaient respectivement de 68,7 % et 47,7 %. Le taux de mortalité à 1 an de vie était de 33,33 % (25 % pour les cas opérés).

Dans une revue systématique de l'incidence internationale et du pronostic de l'AVB incluant 40 études, la SFN à court terme varie de 20,3 à 75,8 % de 1 à 3 ans^[4].

Les études rapportant le taux de SR et de SFN à 1 an de vie sont rares :

- 82 % et 68 % étaient respectivement les taux de SR et de SFN dans une étude finlandaise évaluant l'effet de la centralisation de la prise en charge de 64 cas d'AVB opérés ^[244] (versus 68,7 % et 47,7 % respectivement dans notre étude).
- Selon les données du JBAR, le pourcentage des survivants à 1 an avec leur foie natif est approximativement de 70 % (60 % survivent sans ictère et 10 % avec ictère) contre 30 % de survivants en post-transplantation. Le taux de mortalité à 1 an est seulement de 2 à 3 % (versus 33,33 % dans notre série)^[92].

Les études rapportant la survie à 2 ans de vie sont plus nombreuses :

- Shneider et col a rapporté dans la première étude multicentrique nord-américaine précédemment citée, une SFN à 24 mois de vie de 55,7 % (58 parmi 104 cas d'AVB inclus dans l'étude), une SR de 96,15 % (42 cas transplantés) et un taux de mortalité de 3,84 % ^[117].
- Les taux de SFN et de SR à 2 ans étaient estimés à 37 % et 40 % respectivement dans une étude incluant 48 cas d'AVB opérés entre 1996 et 2005 dans un centre de chirurgie malaisien ^[126].
- Une SFN de 44,3 % à 2 ans était rapportée dans une autre étude incluant 79 cas d'AVB opérés entre 2010 et 2018 dans un centre indien à New Delhi^[212].

La mortalité élevée dans notre série est principalement liée à une mortalité périopératoire très élevée (20 % des cas opérés). Elle représente à elle seule 50 % des décès de la totalité des cas et 80 % des décès parmi les cas opérés. Une proportion plus élevée des cas non opérés de

pronostic d'emblé réservé (1/6 des cas), un TCI assez faible (18,75 %) que nous discutons plus loin son impact sur la survie et la non faisabilité de la transplantation hépatique dans notre pays contribuent à cette mortalité assez élevée.

11. Recours à la transplantation :

L'AVB représente d'une façon indiscutable la principale indication de transplantation hépatique (TH) chez l'enfant. Selon les données de *l'United States Organ Procurement and Transplantation Network (OTPN)* de Janvier 2011 à mai 2013, les principales indications de TH pédiatrique était l'AVB (32 %), les maladies génétiques et ou métaboliques (22 %), les insuffisances hépatiques aiguës (11 %) les cirrhoses d'étiologie autre que l'AVB (9 %), les tumeurs hépatiques (9 %), les hépatopathies auto-immunes (4 %) et autres indications diverses (13 %)^[111].

L'âge auquel la TH est réalisé pour les enfants atteints d'AVB est souvent très précoce. Dans une revue systématique de la TH dans le cadre de l'AVB incluant 9 larges études et 4254 cas d'AVB transplantés, l'âge moyen au moment de la greffe variait de 0,8 ans à 3,7 ans^[217].

Le taux de transplantés dans la première année de vie dans notre série nous semble très élevé : 29,16 % de l'ensemble des cas dont 1 cas (14,29 %) transplanté sans Kasai préalable (transplantation primaire) et 85,71 % des cas bénéficiant du Kasai. Le pourcentage des transplantés dans les larges séries (à n'importe quel âge et non seulement dans la première année de vie) est de l'ordre de : 43,79 % dans la série du Royaume-Uni et pays de Galle (TH primaire dans 7,73 % des cas)^[122], 56 % dans la série française (TH primaire dans 7,69 % des cas)^[120], environ 40 % au Japon (données du JBAR)^[92] et 40,5 % aux pays nordiques (TH primaire dans 9,37 % des cas)^[121]. Dans l'étude multicentrique nord-américaine (1997-2000), le pourcentage des transplantés à 2 ans de vie parmi les 100 cas opérés (les cas ne bénéficiant pas du Kasai étaient exclus) était de 42 %^[117]. Le taux de transplantés à 2 ans était resté stable (41,6 %) aux Etats-Unis dans une étude multicentrique plus récente (2004-2011)^[118].

Le pourcentage élevé de transplantés dans notre étude est expliqué surtout par un taux élevé d'échec du Kasai (81,25 %) et une accessibilité plus facile à la transplantation (non pratiquée dans notre pays) par le biais d'association bénévole (85,71 % des cas transplantés).

FACTEURS INFLUENCANT LE PRONOSTIC A COURT TERME :

□ L'impact de la réalisation du Kasai sur le pronostic :

Les AVB non opérées ont un pronostic toujours défavorable avec un décès survenant habituellement dans les 2 premières années et un recours quasi obligatoire à la transplantation hépatique à court terme^[9].

Le pourcentage des AVB bénéficiant du Kasai est jugé plus faible (83,3 %) dans notre étude si on le compare à celui des larges séries (tableau 51) mais meilleur que celui rapporté par R Belbouab dans son étude (2015-2018) sur les AVB dans 3 villes (Alger, Blida, Boumerdes) du centre algérien 36 cas opérés parmi 46 soit 78,2 %.

Le mauvais pronostic des AVB non opérées est également constaté dans notre série. La majorité des AVB non opérées (3 parmi 4 cas soit 75 %) étaient décédés dans la première année à un âge de respectif de 7, 9 et 10 mois. Le seul cas restant vivant l'était grâce à la transplantation hépatique réalisée à un âge précoce (9 mois). L'évaluation de la survie par la méthode de Kaplan Meier montrait une différence très importante entre les cas opérés et non opérés avec un taux de SR à 1 an de vie de 68,7 % et de 25 % et un taux de SFN à 1 an de vie de 47,7 % et de 25 % respectivement pour les cas opérés et non opérés même si la différence n'était pas statistiquement significative (valeur de *p* respective de 0,188 et 0,115). La survenue de décompensation ascitique dans tous les cas non opérés (100 % versus 50 % des cas opérés) et une incidence plus élevée d'hémorragie digestive (25 % versus 12,5 %) plaide en faveur d'une évolution cirrhogène plus rapide.

□ Facteurs influençant le pronostic des AVB opérées :

Pour les AVB opérées, plusieurs facteurs pré, per et post-Kasai influençant le pronostic à court terme sont reconnues.

→ Facteurs pré et per-Kasai :

L'âge au Kasai (AK) est considéré comme étant le facteur pronostique le plus connu et le plus déterminant mais d'autres facteurs sont également considérés : le type anatomique de l'AVB (type I, II, III, Cystic-BA) ; le phénotype d'AVB (malformation congénitale ou infection à

CMV associée) ; le degré de fibrose hépatique au moment du Kasäi ; la taille, l'anatomie et l'histologie du reliquat biliaire et enfin l'expérience du chirurgien^[223].

L'âge au Kasäi, le type anatomique et la forme d'AVB et l'histologie du foie étaient les facteurs pré et per-Kasäi analysés dans notre étude.

1. L'âge au Kasäi :

Dans notre série, le TCI était similaire (20 %) entre les 2 groupes d'AK (< 60 jours et 60-89 jours) et aucun nourrisson opéré après 90 jours n'a déjàuni. Un AK < 90 jours était donc associé au meilleur TCI mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 1$). De plus, l'âge moyen au Kasäi des 2 groupes d'AVB avec ou sans clairance était très proche (respectivement de 61,69 jours +/- 17,67 et 64,64 jours +/- 5,50). L'influence de l'AK apparaît également à travers un taux de SR et de SFN à 1 an de vie meilleur dans le groupe d'AK < 60 j (respectivement de 83,3 % et 83,3 %) que dans le groupe d'AK 60-89 j (respectivement 75 % et 66,7 %) et ≥ 90 j (respectivement 50 % et 50 %) mais la différence n'était pas également statistiquement significative (valeur du p de 0,915 et 0,981 respectivement).

L'AK est connu comme étant le principal facteur influençant le pronostic des AVB opérés. Morio Kasäi lui-même a rapporté un meilleur pronostic si l'hépto-porto-entérostomie (HPE) est réalisée avant l'âge de 60 jours donnant l'impression que chaque jour après le 60^{ème} jour de vie est déterminant pour le pronostic^[6]. La majorité des études de plus large effectif plaide en faveur d'une corrélation négative entre l'AK et le pronostic de l'AVB :

- Nio avait rapporté une corrélation négative entre l'AK et le taux de clairance de l'ictère (TCI) dans une étude rétrospective incluant 242 cas d'AVB de type III opérés : le TCI était de 100 %, 69,8 %, 57 %, 41 %, 7,7 % et 0 % respectivement pour un AK < 30 j, entre 31-60 j, 61-90 j, 91-120 j, 121-150 j et > 150 j^[224]. Cette corrélation était retrouvée également dans le JBAR avec un meilleur TCI (> 70%) observé dans le groupe d'AVB opérés en période néonatale (< 30 j) restant stable aux alentours de 60 % jusqu'à l'âge de 80 jours puis diminuant par la suite^[92].
- Dans la large étude française suscitée incluant 4 cohortes d'AVB de 1986 à 2015 : l'âge moyen au Kasäi était de 59 j (6-199 j), le TCI (moyenne de 39 %) variait avec l'âge : 53,3 %, 41,6 %, 34,2 % et 28,2 % respectivement pour un AK < 31 j, 31-60 j, 61-90 j

et > 90 j et une corrélation négative entre l'AK et la SFN était également retrouvée : la SFN était de 37,9%, 27,4%, 22,2% et 18,6% respectivement pour les groupes d'AK suscités^[120].

- Dans l'étude multicentrique réalisée dans les pays nordiques incluant 147 cas d'AVB opérés : le TCI était de 71 % dans le groupe d'AVB opérés avant 65 j et 56 % après 65 j. La clairance de l'ictère était donc associée à un âge précoce au Kasai (Odd ratio de 1,98). L'impact de l'AK dans cette étude était plus clair sur la SFN : 66 % pour un AK < 65 j et 44 % pour un AK > 65 j (Hazard Ratio de 1,51)^[121].
- Dans l'étude multicentrique réalisés aux Etats-Unis évaluant le pronostic de l'AVB de 1997 à 2000, l'AK moyen était de 61 +/-26 (11-153 j). Le pronostic à court terme (24 mois de vie) était considéré comme étant bon (SFN avec une bilirubine totale < 6 mg/dl) dans 70 %, 57 %, 50 %, 67 %, 50 % et 0 % respectivement pour un AK de : < 30 j, < 60 j, 60-90 j, 90-120 j et > 120 j^[117].
- Enfin, Davenport n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en terme de SFN des formes isolées d'AVB entre 4 groupes d'AK : < 44 j, 44-55 j, 56-69 j et ≥ 70j dans la large étude multicentrique au Royaume-Uni et pays de Galles^[122].

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'AK et le degré de fibrose hépatique à la biopsie per-Kasai comme en témoigne l'absence de cirrhose chez ceux opérés après 90 jours. Une corrélation positive entre l'AK et le degré de fibrose était retrouvée dans une ancienne étude nord-américaine rétrospective monocentrique (1991 -2002) incluant 30 cas d'AVB : la fibrose était légère dans 5 cas avec un AK moyen de 32 jours, modérée dans 14 cas avec un AK de 52 jours et sévère dans 11 cas avec un AK de 64 jours^[240]. L'absence de corrélation était retrouvée dans une étude polonaise monocentrique de plus large effectif incluant 142 cas d'AVB opérés entre 1995 et 2007^[241].

En terme de complications, on constatait une incidence moindre en cas d'âge précoce au Kasai des décompensations oedémato-ascitiques peropératoires (0 % avant 60 j, seulement 20 % entre 60-89 j et 100 % après 90 j), des cholangites (20 % avant 60 j, 40 % entre 60-89 j et 100 % après 90 j) et du prurit (80 % avant 90 jours contre 100 % après). Les complications à type d'ascite ou d'hémorragie digestive n'étaient par contre pas influencées par l'âge selon les résultats de notre étude.

Enfin, l'état nutritionnel (apprécié par le Z score pour le poids et la taille) des cas opérés entre 60 et 89 jours était meilleur que celui des cas opérés avant 60 jours. La comparaison n'a pas pu

être faite avec ceux opérés après 90 jours au vu du faible effectif (1 seul cas). Nous nous attendions plutôt à ce que l'état nutritionnel soit meilleur pour les cas opérés précocement parce qu'ils bénéficient d'une prise en charge nutritionnelle plus précoce. La variabilité inter-cas en terme d'accès aux compléments nutritionnels pourrait expliquer cette différence inattendue.

2. Le type anatomique :

L'influence du type anatomique apparaît dans notre série même si elle ne compte qu'un faible effectif et quelle ne comporte que les type II et III (proportion dans les AVB opérées de 0 % pour le type I, 5 % pour le type II et 95 % pour le type III). Le TCI était de 100 % dans le type II versus 13,3 % dans le type III, les taux de SR et de SFN à 1 an de vie étaient meilleurs dans le type II (100 %) que dans le type III (respectivement 73,7 % et 68,4 %) et aucune complication en dehors du prurit n'était survenue dans le cas avec type II. Il n'y avait pas par contre de différence statistiquement significative pour tous les paramètres évalués.

L'impact du type sur le pronostic est rapporté dans les séries les plus larges :

- Selon les données du JBAR, le TCI et la SFN à court et à long terme sont meilleurs dans le type I-cyst puis II puis type I et puis III^[6] : le TCI est de 69 % (type I), 78,9% (type I cyst), 69,1% (type II) et 59,3% (type III) pour un effectif total de 3446 cas. La SFN à 1 an est de : 77,5 % (type I), 87,4 % (type I cyst), 83,3 % (type II) et 71,9 % (type III) pour un effectif total de 2649 cas.
- Le TCI était meilleur dans le type I ou II (83 %) que dans le type III (60 %) avec un Odds Ratio en analyse multivariée de 3,7 dans la large étude multicentrique des pays nordiques^[121].
- Le TCI était de 85 %, 61,8 %, 42,9 % et 34,4 % respectivement pour les type I, II, III et IV de la classification française selon les données des 4 cohortes françaises (1986-2015)^[120].
- Le type anatomique influence le pronostic avec un risque de décès / transplantation élevé dans les types Ohi II et III de la classification américaine versus le type I (hazard ratio de 2,03) et dans les sous-types b, c et d versus a (hazard ratio de 4,31) selon une étude américaine rapportée par Superina incluant 244 cas d'AVB tirés de PROBE. Dans la même étude, le TCI (< 2 mg/dl à 3 mois post-Kasaï) était également plus bas dans le type II et III que dans le type I et dans les sous-types b, c et d que dans le sous-type a mais la différence pour le TCI n'était pas statistiquement significative^[50].

- Davenport avait mentionné également l'influence de la présence éventuelle d'une malformation kystique associée (Cystic-BA) avec un pronostic meilleur dans les AVB kystiques que dans les AVB non kystiques^[122]. Le sous-groupe (α , β , γ , μ , ν et θ) peut également influencer le TCI⁶.

Les sous-types / groupes exactes et le caractère kystique ou non de l'AVB n'étaient pas précisés dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer leur impact sur le pronostic.

3. Malformations associées :

Dans notre série, aucune clairance de l'ictère n'était observée dans les cas syndromiques (BASM ou non) contrairement aux cas isolés (TCI à 23,1 %) mais la différence n'était pas significative ($p = 1$). Le seul cas opéré avec malformation splénique (BASM) ne présentait aucune autre complication en dehors de l'ascite. Les cas d'AVB syndromiques (hors BASM) étaient associés à plus de complications si on les compare aux AVB isolées. En terme de survie, la présence d'une malformation hors BASM était associée à une diminution de la SR et de la SFN à 1 an de vie mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le seul cas avec BASM survivait avec son foie natif à 1 an.

Plusieurs études rapportent une association entre l'existence d'une malformation notamment splénique et un pronostic plus défavorable de l'AVB à court terme.

- Dans l'étude multicentrique évaluant le pronostic de l'AVB aux Etats-Unis de 1997 à 2000, le pourcentage des nourrissons ayant un bon pronostic (survie à 24 mois sans transplantation avec un TBT < 6 mg/dl) était de 55 % en cas d'AVB isolée, 75 % en présence d'une malformation, 25 % en présence de plus d'une malformation, 18 % en cas de BASM et de 58 % en absence de BASM. De plus, les 4 cas d'AVB décédés (parmi 104) sans TH étaient tous en rapport avec une malformation cardiaque associée^[117].
- La présence d'une malformation splénique (BASM) était associée à un risque de décès / transplantation plus élevé (Hazard Ratio de 1,92) selon l'étude américaine antérieurement citée et rapportée par Superina^[50].
- Dans l'étude multicentrique du Royaume-Uni, les formes d'AVB associées à une malformation avaient un AK plus bas (49 jours versus 54 jours) mais un TCI plus faible (43 % versus 57 %, Odd Ratio de 1,7) que les formes isolées^[122].

- Le TCI était plus bas dans les formes avec malformations spléniques (BASM) que dans les formes sans malformations spléniques associées (41,5 % versus 26,3 %) selon les données des 4 cohortes françaises^[120].
- Dans une étude monocentrique chinoise incluant 185 cas d'AVB et analysant les facteurs prédictifs d'un échec précoce du Kasai (défini dans l'étude par une nécessité de TH dans les 3 ans suivants le Kasai) : la présence d'une malformation associée était considérée comme un facteur prédictif (risque relatif estimé à 1,90 en analyse univariée)^[228].
- Enfin, l'existence d'une malformation associée incluant les malformations spléniques (BASM) n'était pas associée à un faible TCI ou un taux plus bas de SFN selon les données de l'étude multicentrique des pays nordiques^[121]. Selon l'auteur de l'étude, cette constatation est probablement liée à un diagnostic d'AVB plus précoce (et donc un AK plus bas) facilité par la recherche systématique d'une malformation associée dans le cadre du bilan malformatif.

Nous pensons que l'absence d'influence d'une malformation splénique associée sur la survie et sur l'incidence des complications à court terme dans notre étude est lié au faible effectif (1 seul cas de BASM opéré) ne permettant pas de se prononcer sur la valeur pronostique de ce facteur.

4. Degré de fibrose hépatique :

L'existence d'une fibrose avancée (cirrhose) au moment du Kasai était associée à un TCI plus faible (11,1 % versus 33,3 % en cas d'état précirrotique), une incidence plus importante de décompensation ascitique péri opératoire (22,2 % versus 16,7 %) et d'ascite (66,7 versus 33,3 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative pour les paramètres suscités. On ne note pas d'influence du degré de fibrose sur l'état nutritionnel global (en dehors d'un Z-score pour la taille à 6 mois et 12 mois légèrement supérieur dans le groupe avec état précirrotique que dans le groupe avec cirrhose), sur l'incidence de l'hémorragie digestive et du prurit. En terme de survie, une discrète différence était notée avec une SR à 1 an de 75 % et 72,7 % et SFN à 1 an de 75 % et 63,6 % respectivement pour le groupe d'AVB avec état précirrotique et avec cirrhose mais la différence était également non significative.

Plusieurs études ont évalué la valeur pronostique du degré de fibrose hépatique :

- Dans une étude rétrospective brésilienne incluant 63 cas d'AVB dont 42 bénéficiaient du Kasai, tous les enfants avec une fibrose stade IV n'avaient pas eu de clairance de

l'ictère (versus 11,1 % dans notre série) et 25 % des cas opérés après 60 jours n'ayant pas déjàuni avaient une fibrose stade IV^[239].

- Dans l'étude nord-américaine rétrospective monocentrique (1991 -2002) antérieurement citée : les enfants avec une fibrose sévère avaient le plus mauvais pronostic avec une SFN de 18 % à 2 ans et de 0 % à 10 ans contrairement aux enfants avec une fibrose légère à modérée (SFN de 42 % à 2 ans et 10 ans)^[240].
- La valeur pronostique à 6 mois post-Kasaï de la biopsie hépatique per-Kasaï était également évaluée dans une étude indienne rétrospective récente incluant 43 cas d'AVB^[238]. Le pronostic était mauvais (décès ou complication) dans tous les cas ayant une fibrose sévère (représentant 55,8 % des cas) et meilleur dans les cas ayant une fibrose légère (représentant 13,9 % des cas) ou modérée (représentant 30,2 % des cas).
- Enfin, l'étude polonaise précédemment citée a conclu à une valeur pronostique très limitée de l'histologie hépatique en terme de SFN^[241].

L'évaluation du degré de fibrose sur la biopsie hépatique per-Kasaï n'était pas très précise dans notre série de cas. L'utilisation d'un score histologique (comme celui de Metavir) nous paraît indispensable en permettant une meilleure évaluation du degré de fibrose hépatique et une comparaison plus adéquate des résultats obtenus avec les études antérieures.

→ **Facteurs post-Kasaï :**

1. Cholangites ascendantes :

L'impact des cholangites ascendantes sur le pronostic n'est pas très évident dans notre série de cas. Le TCI était plus élevé en absence (20 %) qu'en présence de cholangite (16,7 %) mais la différence était faible et non significative ($p = 1$). L'incidence de l'hémorragie digestive (10 % versus 16,7 %) et du prurit (100 % versus 70 %) était plus basse en absence qu'en présence de cholangite. Une absence d'influence sur le risque de développer une ascite était observée (66,6 % en absence de cholangite versus 33,3 % en présence de cholangite). La différence en terme de survie était plus évidente avec 100 % versus 83,3 % pour la SR et 100 % versus 66,7 % pour la SFN respectivement pour le groupe sans cholangite et le groupe avec cholangite mais la différence n'était pas significative (p respectif de 0,920 et 0,314). L'état nutritionnel est le paramètre qui nous paraît le plus impacté par la cholangite. Le Z-score pour le poids et la taille était nettement meilleur en absence qu'en présence de cholangite et ceci à tous les moments d'évaluation des paramètres anthropométriques en post-Kasaï (6, 9 et 12 mois).

Les études évaluant l'influence des cholangites sur le pronostic sont discordantes :

- Le rôle pronostique des cholangites bactériennes apparaît dans une étude monocentrique japonaise incluant 76 cas d'AVB dont 60 cas avaient déjà jauni où l'incidence des cholangites était significativement plus basse dans le groupe d'AVB survivant avec leur foie natif (18 parmi 44 soit 41 %) que dans le groupe d'AVB nécessitant une TH (16/16 soit 100 %). De plus, tous les cas ayant eu une cholangite dans les 3 mois post-Kasaï avaient nécessité une TH^[235].
- Dans une autre étude taiwanaise avec un effectif plus important (366 cas d'AVB), l'incidence cumulative de cholangites dans les 2 ans suivant le Kasaï n'était pas significativement différente entre le groupe d'AVB nécessitant une transplantation et le groupe d'AVB survivant avec leur foie natif (Hazard Ratio de 1,2). Par contre, le nombre total de cholangite était significativement plus élevé dans le groupe nécessitant une TH (une moyenne de 3,5 versus 2,2 à 2 ans post-Kasaï). La récurrence de cholangite était donc un facteur pronostique prédictif de la nécessité d'une TH en post-Kasaï^[251].
- Dans une récente étude prospective monocentrique indienne incluant 62 cas d'AVB dont 27 ayant présenté une cholangite précoce (dans l'année suivant l'HPE), la SFN à 1 an était seulement de 33 % chez les nourrissons ayant eu une cholangite (versus 66,7 % dans notre série)^[252].
- Dans la large étude multicentrique nord-américaine (1997-2000), Shneider n' pas trouvé d'association entre la survenue de cholangite et un plus mauvais pronostic à court terme rattachant cette constatation à un risque plus important de cholangite chez les enfants ayant un meilleur drainage biliaire (comme c'était constaté également dans l'étude indienne suscitée^[252]) ou à une meilleure efficacité des thérapeutiques utilisées dans la cholangite)^[117].

L'impact observé des cholangites sur le pronostic à court terme des AVB de notre série doit être pris avec précaution étant donné que l'incidence de cette complication nous semble assez basse comme signalé plus tôt.

2. Clairance de l'ictère et pronostic :

Considéré comme le meilleur indicateur du succès du Kasaï, la clairance de l'ictère étroitement lié à l'âge au Kasaï est associé à un meilleur pronostic de l'AVB à court et à long terme. Nous constatons cette association à travers notre étude avec une absence totale des complications de l'HTP (hémorragie digestive, ascite péri-et post-opératoire) dans le groupe d'AVB avec

clairance de l'ictère même si la différence avec le groupe d'AVB sans clairance n'était pas statistiquement significative. On ne note pas d'influence de la clairance sur l'incidence du prurit.

Dans notre étude, l'incidence des cholangites était très proche entre les 2 groupes avec ou sans clairance (respectivement 33,3 % et 38,5 %). Les études évaluant la relation entre la clairance de l'ictère et le risque de survenue de cholangite sont discordantes :

- Dans une étude taiwanaise monocentrique et rétrospective incluant 37 cas d'AVB opérés entre 1993 et 1998, l'incidence des cholangites était plus basse dans le groupe d'AVB (13 cas) ayant eu un drainage biliaire (défini dans l'étude par un TBT < 20 mg/l dans les 2 mois post-Kasaï) que dans le groupe d'AVB (24 cas) avec drainage biliaire non satisfaisant (TBT > 20 mg/l)^[250].
- A l'inverse, l'incidence des cholangites était plus élevée dans le groupe ayant eu une clairance de l'ictère (76 %) que dans le groupe sans clairance de l'ictère (22 %) dans l'étude indienne précédemment citée^[252].

L'influence du succès du Kasaï sur l'amélioration de l'état nutritionnel n'apparaît pas clairement dans notre étude. Le Z score pour le poids était plus bas à 6, 9 et 12 mois de vie dans le groupe avec clairance que dans le groupe sans clairance de l'ictère. En revanche, le Z score pour la taille était légèrement meilleur à 9 et 12 mois de vie dans le groupe qui a déjauni. Quelques études ont évalué l'impact du Kasaï sur le risque de dénutrition :

- Dans une étude indienne prospective monocentrique incluant 25 nourrissons atteints d'AVB^[145] : le pourcentage des dénutris en pré-Kasaï était de 48 %, 40 % et 40 % respectivement pour le poids, la taille et le périmètre brachial (< 3^{ème} percentile) et a baissé significativement à 3 mois post-Kasaï notamment chez les nourrissons avec un bon drainage biliaire apprécié dans l'étude par la scintigraphie HIDA (*hepatic iminodiacetic acid scan*). Dans cette étude, la vitesse de croissance était jugée comme étant bonne dans 57 %, 72 % et 76,5 % respectivement pour le poids, la taille et le PC dans le groupe avec bon drainage contre 0 % pour les 3 paramètres dans le groupe avec drainage non satisfaisant.
- De Russo a rapporté dans l'étude menée par le BARC antérieurement citée^[142], une vitesse de croissance significativement plus lente dans le groupe avec mauvais pronostic (décès ou TH dans les 2 premières années) que dans le groupe avec bon pronostic (survie

avec un TBT < 6 mg/dl). La moyenne du poids (en z score) à 12 mois de vie était de -0,92 +/-1,5 dans le groupe avec mauvais pronostic contre -1,76 +/-1,4 dans le groupe avec bon pronostic et la moyenne de la taille (Z score) à 12 mois était respectivement de -0,73 +/-1,5 et -1,14 +/-1,3 pour les 2 groupes.

Dans notre étude, la clairance de l'ictère était déterminante pour la survie à court terme avec un taux de SR à 1 an de 100 % en cas de clairance versus 92,3% en absence de clairance ($p = 0,284$) et un taux de SFN de 100 % en cas de clairance versus 84,6 % en absence de clairance avec une différence en terme de SFN significative cette fois-ci ($p = 0,029$).

La différence était également évidente à 1 an de vie entre les 2 groupes d'AVB survivants avec leur foie natif avec ou sans clairance de l'ictère en terme d'APRi (indicateur biologique bien corrélé au degré de fibrose hépatique), de PELD score (paramètre permettant le listing pour la TH) et de VPR (indicateur prédictif du risque de saignement variqueux). La moyenne d'APRi était de 1,85 +/- 0,71 et de 0,4 +/- 0,14 respectivement pour les AVB sans clairance et les AVB avec clairance, $p = 0,274$. La moyenne du PELD score était de 16,85 +/- 6,76 et de 0,03 +/- 0,05 respectivement pour les AVB sans clairance et les AVB avec clairance, $p = 0,207$. La moyenne du VPR était de 0,45 +/- 0,08 et de 1,46 +/- 0,7 respectivement pour les AVB sans clairance et les AVB avec clairance, $p = 0,028$.

En dehors de son impact sur l'incidence des cholangites et l'état nutritionnel, La valeur pronostique à court et à long terme de la clairance de l'ictère est bien démontrée par de nombreuses études. Nous citons celles évaluant le pronostic et en particulier la survie à court terme :

- L'étude multicentrique prospective nord-américaine rapportée par Shneider et citée précédemment^[118] avait conclu à une association entre un TBT < 20 mg dans les 3 mois post-Kasaï et un meilleur pronostic à court terme. La SFN à 2 ans était significativement supérieure dans le groupe d'AVB avec un TBT < 20 mg/l dans les 3 mois post-Kasaï que dans le groupe avec un TBT \geq 20 mg/l (86 % versus 20 %). De plus les cas d'AVB avec un TBT \geq 20 mg/l avaient plus de risque de développer une ascite (Odds ratio (OR) = 6,4), une hypoalbuminémie (OR = 7,6) et une coagulopathie (OR = 10,8) et plus de risque d'être transplanté (OR = 12,4) ou de mourir ou être transplanté (OR = 16,8).
- Dans une étude brésilienne monocentrique récente incluant 117 cas d'AVB opérés entre 1979 et 2016, la SFN à 1 an et 2 ans était de l'ordre de 59,5 % et 48,6 % respectivement.

L'absence de clairance de l'ictère (seuil de 20 mg/l à 6 mois post-Kasaï) était significativement associée à une faible SFN avec un Hazard ratio de 6,25^[265].

○ **Autres facteurs pronostiques :**

En dehors des paramètres évalués dans notre étude (âge au Kasaï, type anatomique, association à une malformation, cholangites et clairance de l'ictère), d'autres facteurs pronostiques méritent d'être mentionnés :

L'expérience du chirurgien est sans doute très déterminante et pourrait expliquer le taux faible de clairance de l'ictère et de SFN rapporté dans notre série. Les preuves de l'influence de l'expérience sur le pronostic sont nombreuses :

- Davenport avait proposé un seuil annuel de 5 cas (atteint par le service de chirurgie pédiatrique de l'EHS SMK) comme étant déterminant pour l'expérience du centre de chirurgie^[1] sur les données d'une ancienne étude rétrospective multicentrique (1993-1995) menée au Royaume-Uni et en Irlande incluant 91 cas d'AVB opérés. Dans cette étude, les centres de chirurgie pédiatriques étaient divisés en 2 groupes en fonction du nombre de cas d'AVB opérés annuellement (< ou > 5 cas/an). Le taux de succès de la chirurgie (TBT < 20 µmol/l à n'importe quel moment) était plus élevé dans le groupe opérant plus de 5 cas (62 %) que dans le groupe opérant moins de 5 cas (44 %) avec un Odd Ratio de 2,02. La SFN et la SR à 5 ans étaient également significativement plus élevée dans le 1^{ier} groupe (respectivement 61,3 % et 91,2 %) que dans le 2^{ème} groupe (respectivement 13,7 % et 75 %)^[243].
- L'effet de l'expérience apparaît également à travers un taux de succès du Kasaï plus élevé dans les pays asiatiques (opérant un nombre très important de cas) qu'européens poussant ces derniers à opter pour une politique de centralisation de la prise en charge des AVB^[210] comme c'est le cas du Royaume-Uni et pays du Galles (3 centres seulement)^[122] et de la Finlande (1 seul centre)^[244].

Une étude comparative du pronostic sur une période plus longue incluant les cas opérés avant et après Janvier 2017 nous semble importante. Nous pensons (expérience personnelle dans le suivi des AVB depuis 2012) que le pronostic des AVB opérées dans notre hôpital s'était nettement amélioré avec le temps.

La technique chirurgicale en elle-même ; l'aspect macroscopique et l'étude histologique du reliquat biliaire ; la présence concomitante d'une infection à CMV ; le caractère kystique ou non de l'AVB ; quelques paramètres biologiques pré et post-Kasaï (taux de GGT, APRI, albumine, taux de phosphatase alcaline) sont tous des facteurs pouvant être prédictifs du pronostic de l'AVB^[223,246,248,249,256,257].

Enfin, nous pensons comme cité au début que la significativité statistique de l'impact des paramètres évalués sur le pronostic (majoritairement insuffisante sauf pour la clairance de l'ictère) est liée au faible effectif de notre série. Un étalement de la période d'étude ou l'inclusion d'autres centres de chirurgie pédiatrique dans le cadre d'une étude multicentrique permettent de mieux évaluer avec plus de confiance les paramètres influençant le pronostic à court terme de l'AVB.

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE :

→ Analyse du retard à la réalisation du Kasaï :

L'âge moyen au Kasaï dans notre série était de 65,5 j +/- 18,64 avec une médiane de 63,5 j (29-113 j). Il n'est pas très loin de l'âge moyen rapporté dans les larges études multicentriques antérieurement citées (tableau 51).

Il est par contre plus bas que celui rapporté par R Belbouab dans son étude (2015-2018) : moyenne de 74 j +/- 26 et une médiane de 72 j (31-176 j).

Nous constatons par contre qu'aucun enfant n'était opéré durant la période néonatale et après le 4^{ème} mois. Les limites rapportées dans la majorité des études sont beaucoup plus larges (tableau 51).

L'âge moyen au diagnostic des cas non opérés dans notre série (4 cas) était de 141,25 avec une médiane de 163,5 j (57-181 j).

Plusieurs facteurs contribuent au retard voire la non réalisation du Kasaï dans notre série :

1. Un délai important entre la constatation et ou l'apparition des symptômes et la première consultation (moyenne de 12 j, médiane de 5 jours [0-68 jj]) que nous rattachons surtout aux croyances de beaucoup de parents algériens considérant l'ictère néonatal comme un état physiologique et transitoire et faisant appel à des méthodes artisanales s'il persiste

au lieu de consulter. La réticence souvent constatés des parents algériens influencée par les habitudes familiales à faire consulter leur bébé dans le premier mois de vie par peur « qu'il tombe malade ou qu'il attrape froid » et l'absence de consultation systématique en postnatal dans notre pays contribuent sans doute à ce retard. Les symptômes étaient majoritairement (91,67 %) constatés par les parents et non pas à l'occasion d'une consultation systématique ou d'une hospitalisation.

2. Un délai encore plus important entre la première consultation pour ictère et la suspicion diagnostique avec une moyenne de 43 j (0-159 j) que nous rattachons à :

- Une méconnaissance de la part du premier médecin consultant (pédiatre de ville dans 41,67 %) de la conduite à tenir devant un ictère néonatal le considérant d'emblée comme étant physiologique (diagnostic retenu initialement dans 58,33 % des cas d'AVB) et ne préconisant aucune exploration mais très souvent juste un contrôle clinique ce qui entraîne plus de retard à la prise en charge. Le nombre de consultation avant la suspicion du diagnostic d'AVB (moyenne de 1,96 [0-4]) et l'âge assez tardif des premières explorations (âge moyen au premier bilan biologique de 37 j [1-83 j], âge moyen à la première échographie hépatique de 50 j [3-149 j]) sont une preuve irréfutable du délai long que prennent les médecins à débiter l'exploration et à évoquer ce diagnostic. Le diagnostic d'AVB était principalement évoqué en structure hospitalière universitaire (41,67 %) et à moindre pourcentage par les pédiatres de ville (25 %) et dans les établissements publics non universitaires (25 %).
- Une normalité jugée assez élevée de la première échographie hépatique (34,78 %) faussement rassurante et contribuant au retard au diagnostic et à la prise en charge. La sensibilité des anomalies de la VB et du signe du cône fibreux considérés comme étant les 2 signes échographiques les plus caractéristiques de l'AVB est de l'ordre de 85 % et 74 % respectivement selon les données d'une méta-analyse récente^[69].

3. Un délai important entre la suspicion du diagnostic et l'orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie pédiatrique (moyenne de 5,20 j, médiane de 2 j [0-28 j]) que nous rattachons soit au délai pris pour la réalisation de la Bili-IRM (difficile à cet âge) indiquée par les médecins évoquant le diagnostic afin de le confirmer ou exigée par les chirurgiens pédiatres avant l'hospitalisation au service de chirurgie. La pratique d'autres explorations à visée diagnostique exigée parfois par les chirurgiens pour être sûr de ne

pas passer à côté d'une autre cause notamment médicale à la cholestase contribue à ce délai.

4. Un délai assez important entre l'orientation et ou l'hospitalisation en chirurgie et la réalisation du Kasai (moyenne de 11 j, médiane de 8 j [1-41 j]) que nous rattachons à :
 - Un état nutritionnel initial défavorable à la pratique du Kasai rendant obligatoire une préparation nutritionnelle préopératoire parfois très longue. L'âge moyen au début de la prise en charge nutritionnelle dans notre série était de 88,54 j (11-175 j) avec une médiane de 78,50 j et était donc supérieur à l'âge moyen au Kasai (65,5 j). Nous pensons que c'est la principale raison pour laquelle aucun cas n'était opéré en période néonatale malgré le fait que le diagnostic a pu être évoqué dans cette période.
 - La pratique de la Bili-IRM avant l'exploration chirurgicale (faite dans 58,33 % des cas) qui est associé à un âge au Kasai plus tardif : moyenne de 70,6 j dans le groupe d'AVB où la Bili-IRM était réalisée versus 60,4 j dans le groupe d'AVB où la Bili-IRM n'était pas réalisée, la différence n'était par contre pas statistiquement significative, $p = 0,237$.
 - Un retard parfois important lié à la programmation des malades à opérer.

Dans une étude française monocentrique rétrospective analysant le retard au diagnostic de l'AVB et incluant 21 cas d'AVB opérés au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille entre 1988 et 1998^[266] : l'âge médian au moment du Kasai était de 57 j [14-102] (versus 63,5 [29-113 j] dans notre série) et était restait stable dans le temps. L'ictère apparaît à un âge médian de 12 jours [1-60 j] (versus 5 jours [0-40 j] dans notre série). La médiane d'âge à la première consultation était de 21 j [1-60 j] versus 13 j [0-70 j] dans notre série. L'hospitalisation au CHU avait eu lieu avec une médiane d'âge de 47 j [1-97 j] versus 54,5 j [11-101 j]. Dans cette étude, 7 erreurs diagnostiques étaient notées à l'origine d'un retard significatif à l'intervention (ictère au lait de mère, infection urinaire, insuffisance cortico-surrénalienne, prématurité, bonze Baby syndrome et paucité ductulaire non syndromique). Dans notre série de cas, les diagnostics portés initialement étaient différents : ictère physiologique, ictère au lait de mère, ictère hémolytique par incompatibilité (ces 3 sont par contre des ictères à bilirubine libre), mucoviscidose et kyste du cholédoque.

Les 2 grandes sociétés internationales NASPGHAN (*the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) et ESPGHAN (*the European Society for*

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) recommandent l'exploration de tout ictère du nouveau-né persistant au-delà de 2 semaines en recherchant spécifiquement une cholestase (une limite de 3 semaine est tolérable pour le nouveau-né nourris au sein). Un taux de bilirubine conjuguée (TBC) > 10 mg/l (17 µmol/l) est considéré comme pathologique et doit entraîner une enquête étiologique urgente^[2].

Il est recommandé également de voir l'aspect de selles et de ne pas se contenter de la couleur rapportée par les parents^[2]. La décoloration des selles dans le cadre d'une AVB peut être partielle initialement. De plus, la surface des selles peut être teintée par les urines colorées et donne la fausse impression de selles normalement colorées. Il est donc recommandé de couper la selle pour apprécier la couleur en son centre en cas de doute^[8].

Les principaux diagnostics différentiels de l'AVB sont les cholestases néonatales (CN) pouvant s'accompagner d'une décoloration totale des selles à savoir : le syndrome d'Alagille, le déficit en α 1-antitrypsine et la mucoviscidose^[8]. Le kyste du cholédoque peut être confondu avec une AVB de forme kystique en particulier^[87] (un cas rapporté dans notre série). Le diagnostic d'une hépatite néonatale conséquence d'une infection anténatale d'origine virale (cytomégalovirus CMV, rubéole, herpes), bactérienne (syphilis) ou parasitaire (toxoplasmose) doit être posé avec prudence et l'AVB doit être préalablement éliminée. Une attention particulière doit être portée à l'infection CMV qui est la plus commune des infections congénitales. La sérologie (IgM) et la PCR sur sang périphérique ne sont pas des marqueurs précis indiquant la présence du CMV au niveau du tissu hépatique et ne permettent donc pas de poser le diagnostic d'hépatite à CMV. De plus, la détection du CMV au niveau hépatique par PCR est fréquente au cours d'une CN liée ou non à une AVB^[88]. Enfin, les AVB associées à l'infection CMV ont été individualisées comme une forme clinique et pronostique particulière^[7]. Le diagnostic d'hépatite à CMV n'était pas évoqué dans notre série de cas.

Au vu de sa fréquence parmi les causes de CN et le pronostic réservé d'un diagnostic et d'un traitement tardif, l'AVB est un diagnostic de priorité et toute CN doit être considéré comme une AVB jusqu'à preuve du contraire.

Le diagnostic d'AVB peut être fortement suspecté dans la majorité des cas sur la clinique (décoloration totale des selles), les données de l'échographie hépatique (faite par un radiologue expérimenté) et après avoir éliminé rapidement les autres principales causes de CN^[8]. Dans ce cas, aucun autre examen paraclinique ne doit être réalisé et l'enfant doit être adressé à une

équipe chirurgicale spécialisée dans les plus brefs délais. Il nous semble important de rappeler qu'une échographie hépatique normale ne permet pas d'exclure le diagnostic d'AVB de forme non syndromique en particulier^[2]. Nous pensons que les premières échographies hépatiques réalisées dans notre série étaient pratiquées par des radiologues non habitués à l'exploration de l'arbre biliaire du nouveau-né et du jeune nourrisson expliquant un taux de normalité assez élevée (35 %).

L'intégralité de l'arbre biliaire normal incluant la confluence des VBEH n'est pas bien visible en Bili-IRM chez les nourrissons de moins de 3 mois et son utilisation pour exclure le diagnostic d'AVB est compromise dans cette tranche d'âge^[76] et risque surtout de retarder l'exploration chirurgicale comme constaté dans notre série. Au vu de sa faible spécificité, la place de la Bili-IRM dans le diagnostic de l'AVB reste limitée^[2]. Nous pensons que cet examen garde une place dans les cas fortement suspects d'AVB se présentant à un âge très avancé sans espoir de réalisation du Kasai (un cas non opéré diagnostiqué à 181 j de vie dans notre série).

La cholangiographie peropératoire couplé à l'examen histologique du reliquat biliaire est actuellement l'examen de référence permettant de poser le diagnostic d'AVB^[2].

La faible spécificité des autres examens paracliniques en dehors de la Bili-IRM (scintigraphie hépatobiliaire, cholangiographie percutanée ou par voie endoscopique rétrograde) de pratique non courante dans notre pays limite également leur place dans le diagnostic d'AVB^[2]. Leur réalisation ne doit en aucun cas retarder l'exploration et le traitement chirurgical. Enfin, la cholangiographie (par voie coelioscopique ou par minilaparotomie) n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique (selles partiellement décolorées, absence d'anomalies échographiques évocatrices) et doit être réalisée dans les plus brefs délais^[8].

La biopsie hépatique percutanée peut être indiquée à condition d'être réalisée à un âge idéal (pas trop précocement) et être lu par un anatomopathologiste expérimentée et bien orienté. Elle risque fortement de retarder l'exploration et le traitement chirurgical d'une AVB^[74,267]. Elle permet par contre de déterminer les autres causes de CN autre que l'AVB^[2]. La biopsie percutanée n'était pas pratiquée dans notre série de cas.

❖ **Analyse de la prise en charge médicale :**

Comme cité précédemment, la prise en charge nutritionnelle dans notre série de cas est jugée très tardive et très insuffisante en terme d'utilisation des compléments nutritionnels oraux et

entérales et de la vitaminothérapie parentérale (ADEK). Son impact sur l'état nutritionnel est important.

L'acide urso-désoxycholique (AUDC) prescrit systématiquement comme traitement adjuvant en post-Kasaï à la dose de 20-30 mg/kg/j était correctement reçu dans 65 % des cas seulement. La non disponibilité de ce médicament dans notre pays et l'absence de formes galéniques adaptées à l'âge (les préparations d'AUDC en solution buvable disponible dans les pays développés comme en France sont prescrites sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et ne sont pas disponibles en pharmacie de ville et ne sont donc pas faciles à être commander).

La rifampicine est indiquée comme traitement de première intention du prurit chez les AVB recevant préalablement de l'ADUC à la dose de 5-20 mg/kg/j. Elle était indiquée dans 70 % des cas et reçu continuellement dans 43 % d'entre eux. La non disponibilité de la rifampicine en solution buvable dans notre pays explique ce taux d'administration assez faible.

L'antibiothérapie prescrite systématiquement en post-Kasaï depuis Janvier 2020 et la corticothérapie non préconisée chez nos malades n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans notre étude.

Les données de la littérature quant au bénéfice attendu du traitement adjuvant sont discordantes. L'utilisation de l'AUDC en post-Kasaï est très large malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité^[103]. Une revue systématique récente^[105] a conclu que le bénéfice de l'antibioprophylaxie dans la prévention des cholangites n'a pas été bien étudié et que d'autres études prospectives sont indispensables. Pareillement, une revue systématique^[110] de l'usage des corticoïdes en post-HPE publiée dans la revue de Cochrane a conclu à un manque de preuve de leur efficacité à court et à long terme. Enfin, l'association des corticoïdes et de l'AUDC pourrait améliorer la clairance de l'ictère en post-HPE selon une méta-analyse récente^[111].

Dans notre série, le taux de vaccination des cas d'AVB en fin d'étude (et non seulement la première année) est jugé faible pour tous les vaccins (en particulier celui du 4^{ème} mois). Une amélioration du taux de vaccination du 11^{ème} mois comparé à celui du 4^{ème} mois est expliquée par le décès des nourrissons au stade d'hépatopathie très avancée avec un pourcentage plus important de survivants en meilleur état hépatique et donc plus facilement vaccinés. L'âge à la

vaccination est également très retardé notamment pour les vaccins du 2, 3 et 4^{ème} mois avec des médianes respectives de 5, 5,5 et 8 mois.

Nous rattachons ce taux faible et ce retard à la vaccination à :

- Une réticence et une peur non justifiées de la part des médecins des PMI (protection maternelle et infantile) à faire vacciner les nourrissons ictériques d'une manière générale et surtout ceux présentant une cholestase ou une hépatopathie sous prétexte qu'ils peuvent avoir une hépatite B (ne pouvant jamais être à l'origine d'une cholestase néonatale) ou des troubles d'hémostase contre indiquant leur vaccination !!? Cette réticence était rencontrée même après avoir envoyé des courriers aux médecins de PMI attestant de l'absence de contre-indication à la vaccination.
- Une méconnaissance globale des contre-indications réelles à la vaccination des nourrissons comme suggère le refus fréquent de vacciner les nourrissons présentant une banale rhinopharyngite assez fréquente et considérée comme étant physiologique dans cette tranche d'âge.
- La non disponibilité des vaccins notamment en période d'épidémie de Covid 19 (représentant une bonne partie de la période d'étude).

La vaccination est d'une importance capitale dans la prise en charge des nourrissons atteints d'AVB souvent très sensibles aux infections de par leur état nutritionnel précaire et des fréquentes hospitalisations. De plus, une vaccination complète incluant (en plus de ce qui est prévu par le calendrier vaccinal national) le vaccin anti-hépatite A est recommandée systématiquement avant la transplantation hépatique^[11].

Chapitre VI :

Conclusions et perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

Le pronostic à court terme de l'atrésie des voies biliaires dans notre série est assez réservé avec un taux élevé d'échec du Kasai, une importante mortalité péri-opératoire, une incidence élevée de l'ascite et de la dénutrition et une faible survie à 1 an. Le pronostic des cas non opérés est fatal en absence de transplantation. La clairance de l'ictère à 6 mois post-Kasai est significativement associée à une meilleure survie avec foie natif à 1 an de vie. L'âge au Kasai n'est pas plus avancé que celui rapporté dans la majorité des études. L'état nutritionnel précaire des cas d'AVB est principalement lié à une prise en charge nutritionnelle souvent tardive et insuffisante. Beaucoup d'effort doivent être déployé pour améliorer le pronostic à court terme de l'atrésie des voies biliaires.

Nous pensons que le pronostic de l'AVB à court et à long terme pourrait être amélioré à plusieurs niveaux :

1. Une amélioration des connaissances de l'ensemble du corps médical et en particulier des médecins de ville (généraliste ou pédiatre) et de la PMI (protection maternelle et infantile) sur : 1) la conduite à tenir devant un ictère néonatal prolongé incluant une recherche précoce clinique (aspect des selles) et biologique (taux de bilirubine totale et conjuguée) d'une cholestase ; 2) L'atrésie des voies biliaires elle-même en soulignant à la fois sa fréquence élevée parmi les cholestases néonatales (environ la moitié des causes) malgré sa rareté et le caractère très urgent de l'intervention du Kasai.

Nous pensons que la règle « toute cholestase néonatale est une atrésie des voies biliaires jusqu'à preuve du contraire » doit être littéralement enseignée. L'inclusion systématique de « l'ictère néonatal » et « des cholestases néonatales » comme thème dans les programmes de formation médicale continue des médecins généralistes et pédiatres et dans les autres rencontres scientifiques (journées médicales en particulier) nous semble importante.

Dans le même cadre, l'organisation de journées médicales ou de formations spécialisées dédiées spécifiquement à l'hépatologie pédiatrique (et non incluse dans la gastro-entérologie) nous semble également très intéressante.

2. Une centralisation de la prise en charge des cholestases néonatales et du nourrisson vers les structures hospitalo-universitaires permettant de rechercher plus activement la cause de la

cholestase, d'évoquer ou d'écarter en premier lieu le diagnostic d'AVB et d'organiser le Kasai ou du moins l'exploration chirurgicale dans les plus brefs délais.

La supériorité des centres hospitalo-universitaire est liée à la présence habituelle d'une équipe multidisciplinaire spécialisée incluant : 1) un pédiatre familiarisé à l'exploration et à la prise en charge des cholestases du nouveau-né et du nourrisson liées ou non à une AVB ; 2) une équipe de radiologie habituée à l'enfant et à l'exploration du foie et des voies biliaires chez le nouveau-né et le jeune nourrisson ; 3) une équipe de chirurgiens pédiatres familiarisée au Kasai ; 4) une équipe de réanimateurs anesthésistes habituée à cette pathologie et avertie des risques liés aux actes opératoires dans les premiers mois de vie et 5) une diététicienne familiarisée à la prise en charge des cholestases.

La création d'un centre de référence régional d'atrésie des voies biliaires ou du moins de chirurgie hépatobiliaire infantile (région de l'Est, de l'Ouest et du centre algérien) est le meilleur moyen de réussir cette perspective de centralisation.

3. Une amélioration des connaissances au sein même de l'équipe médico-chirurgicale sur l'AVB en terme d'exploration des cas douteux notamment en évitant la prescription d'examen complémentaires (cas de la Bili-IRM) pouvant retarder davantage le Kasai et en terme de dépistage et traitement des principales complications post-Kasai en particulier les cholangites.
4. Une poursuite de la politique actuelle de centralisation de la prise en charge chirurgicale de l'AVB vers la même équipe de chirurgiens pédiatres permettant sans doute d'améliorer leur expérience et leurs résultats. Dans le même cadre, l'organisation de formations à l'étranger permet de renforcer et d'affiner l'expérience des chirurgiens.
5. Une amélioration des conditions de prise en charge au bloc opératoire et en réanimation post-opératoire en terme de mesures destinées à lutter contre les infections nosocomiales permettant de réduire la mortalité et la morbidité péri-opératoire.
6. Une amélioration des conditions de prise en charge nutritionnelle en pré et en post-Kasai en terme de disponibilité en milieu hospitalier des compléments alimentaires et des formes parentérales des vitamines A et E et éventuellement du Tocofersolan (nouvelle forme orale de vitamine E utilisable dans les cholestases) et en terme d'accessibilité à l'alimentation entérale à domicile.
7. Une amélioration de la disponibilité des thérapeutiques adjuvantes à la chirurgie tel que l'acide urso-désoxycholique (AUDC) (forme en gélule et en suspension buvable) et la

rifampicine (solution buvable) indispensables en post-Kasaï et cruciales pour gérer le prurit dont le retentissement sur la qualité de vie est parfois très important.

8. Une plus grande accessibilité à la transplantation hépatique à un âge précoce pour les cas non opérés et en échec précoce du Kasaï via le conventionnement national avec l'état belge dans le cadre de la transplantation hépatique des enfants algériens.
9. Une amélioration globale des conditions de préparation à la transplantation hépatique en terme de prise en charge nutritionnelle et de vaccination.
10. Une amélioration globale de la prise en charge de cette « nouvelle » population pédiatrique de transplantés hépatiques en nombre croissant par : 1) la création d'une équipe multidisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des transplantés ; 2) l'amélioration de l'accessibilité à des moyens diagnostiques permettant de dépister certaines complications très spécifiques et très sérieuses (cas de la PCR quantitative pour les infections EBV et CMV) et de la disponibilité de certaines médicaments spécifiques (immunosuppresseurs, antiviraux...).
11. L'organisation de la transplantation hépatique pédiatrique dans notre pays comme c'est déjà le cas pour le rein et la moelle osseuse permettant d'améliorer la survie globale des enfants atteints d'atrésies des voies biliaires. Il nous semble que cet objectif est difficile à atteindre à l'état actuel et ne pourra être remplis avec succès qu'après avoir amélioré efficacement les conditions de préparation et surtout de suivi des enfants transplantés.
12. L'instauration d'un programme de dépistage initialement local en utilisant comme outil l'échelle colorimétrique des selles nous semble être un projet très réalisable avec un impact positif certain sur le pronostic.

Nous pensons que la poursuite de notre étude sur le long terme va permettre d'une part de confirmer les résultats déjà obtenus en recrutant plus de cas et d'autre part d'évaluer le pronostic à long terme en incluant celui des cas transplantés.

Enfin, notre étude ouvre la voie vers d'autres études qui nous semblent très intéressantes :

- Une étude de prévalence et d'incidence de l'AVB à l'échelle régional et national.
- Une étude multicentrique évaluant prospectivement le pronostic à court et à long terme de l'AVB.
- Des études prospectives évaluant l'efficacité des thérapeutiques adjuvantes au Kasaï (antibioprophylaxie, acide Urso-désococholique, corticothérapie).

Références

REFERENCES :

1. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1704-13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6. PMID: 19914515
2. 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* 2017;64(1):154-68.
3. Gonzales E, Jacquemin E. Cholestases néonatales. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect*. 2006;1(4):1-8. doi:10.1016/S1637-5017(06)72358-4
4. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(4):344-54.
5. Kilgore A, Mack CL. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1233-41.
6. Nio M, éditeur. Introduction to Biliary Atresia [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021 [cité 2021 oct 10]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-16-2160-4>
7. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(3):175-184. doi:10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010
8. Capito C, Pio L, Girard M, Lacaille F, Debray D, Chardot C. Atresie des voies biliaires. *EMC - Hépatologie* 2019;14(2):1-15 [Article 7-070-A-10].
9. Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1297-304.
10. Kasai M, Suzuki H, Ohashi E, Ohi R, Chiba T, Okamoto A. Technique and results of operative management of biliary atresia. *World J Surg*. 1978 Sep;2(5):571-9. doi: 10.1007/BF01556048. PMID: 741761.
11. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the Pediatric Patient for Liver Transplantation: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(1):112-31.
12. Okubo R, Nio M, Sasaki H. Impacts of Early Kasai Portoenterostomy on Short-Term and Long-Term Outcomes of Biliary Atresia. *Hepatol Commun* 2021;5(2):10.
13. Maaloul I, Chabchoub I, Sfaïhi L, Kmiha S, Kamoun T, Aloulou H, et al. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : expérience d'un service de pédiatrie générale. *J.I. M. Sfax*, N°30; Octobre18 ; 49 - 55.
14. El Fakiri K, Bourouhouat A, Ait Sab I, Sbihi M. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : expérience du CHU de Marrakech. *J Pédiatrie Puériculture* 2016;29(3):139-43.
15. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia. *Adv Pediatr* 2017;64(1):285-305.
16. Houwen RH, Kerremans II, van Steensel-Moll HA, van Romunde LK, Bijleveld CM, Schweizer P. Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany. *Z Kinderchir*. 1988 Apr;43(2):68-71. doi: 10.1055/s-2008-1043419. PMID: 3388982
17. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol*. 1999 Dec;31(6):1006-13. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80312-2. PMID: 10604573
18. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, Kistler W, Meuli M, Le Coultre C, Mentha G, Belli D, Chardot C. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Mar;46(3):299-307. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181633562. PMID: 18376248
19. Livesey E, Cortina Borja M, Sharif K, Alizai N, McClean P, Kelly D, Hadzic N, Davenport M. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Nov;94(6):F451-5. doi: 10.1136/adc.2009.159780. Epub 2009 May 19. PMID: 19457876

20. Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr* 2002;141(2):217-22.
21. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatoporoenterostomy in the United States. *J Pediatr* 2017;187:253-7.
22. Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982 May;100(5):749-53. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80576-3. PMID: 7069535
23. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of Biliary Atresia: A Population-based Study. *PEDIATRICS* 1997;99(3):376-82.
24. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977;52(5):360-7.
25. Wada H, Muraji T, Yokoi A, Okamoto T, Sato S, Takamizawa S, et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years. *J Pediatr Surg* 2007;42(12):2090-2.
26. Lee KJ, Kim JW, Moon JS, Ko JS. Epidemiology of Biliary Atresia in Korea. *J Korean Med Sci* 2017;32(4):656.
27. Lin YC, Chang MH, Liao SF, Wu JF, Ni YH, Tiao MM, Lai MW, Lee HC, Lin CC, Wu TC, Lau BH, Tsai TC, Yang YJ, Chen AC, Shih HH, Lee IH, Lee WC, Chen HL, Hsu HY, Chiou ST; Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):e530-6. doi: 10.1542/peds.2011-0742. Epub 2011 Aug 28. PMID: 21873702
28. Shim WK, Kasai M, Spence MA. Racial influence on the incidence of biliary atresia. *Prog Pediatr Surg*. 1974;6:53-62. PMID: 4824812
29. Girard M, Jannot AS, Besnard M, Leutenegger AL, Jacquemin E, Lyonnet S, Henrion-Caude A. Polynesian ecology determines seasonality of biliary atresia. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1893-4. doi: 10.1002/hep.24534. PMID: 21748760..
30. The NS, Honein MA, Caton AR, Moore CA, Siega-Riz AM, Druschel CM; National Birth Defects Prevention Study. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet A*. 2007 Oct 1;143A(19):2274-84. doi: 10.1002/ajmg.a.31926. PMID: 17726689
31. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;0(0):070827235605004-???
32. Chiu CY, Chen PH, Chan CF, Chang MH, Wu TC. Biliary Atresia in Preterm Infants in Taiwan: A Nationwide Survey. *J Pediatr* 2013;163(1):100-103.e1.
33. Caudle SE, Katzenstein JM, Karpen S, McLin V. Developmental assessment of infants with biliary atresia: differences between boys and girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Oct;55(4):384-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e318259ed20. PMID: 22516863
34. Cunningham ML, Sybert VP. Idiopathic extrahepatic biliary atresia: recurrence in sibs in two families. *Am J Med Genet*. 1988 Oct;31(2):421-6. doi: 10.1002/ajmg.1320310222. PMID: 3232705
35. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, Karpen SJ, Hoofnagle JH, Doo E, et al. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century. *Hepatology* 2018;68(3):1163-73.
36. Shen O, Sela HY, Nagar H, Rabinowitz R, Jacobovich E, Chen D, et al. Prenatal diagnosis of biliary atresia: A case series. *Early Hum Dev* 2017;111:16-9.
37. Muller F, Gauthier F, Laurent J, Schmitt M, Boué J. Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage. *The Lancet* 1991;337(8735):232-3.
38. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):e1428-33. doi: 10.1542/peds.2011-1869. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22106076; PMCID: PMC3387898
39. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, et al. The Perinatal Infection of Cytomegalovirus Is an Important Etiology for Biliary Atresia in China. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(2):109-13.
40. Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, Tucker RM, Fontenot AP, Mack CL. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells. *Hepatology* 2012;55(4):1130-8.

41. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg*. 2015 Oct;50(10):1739-45. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.001. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25824438
42. Szavay PO, Leonhardt J, Czech-Schmidt G, Petersen C. The Role of Reovirus Type 3 Infection in an Established Murine Model for Biliary Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(4):248-50.
43. Brown WR, Sokol RJ, Levin MJ, Silverman A, Tamaru T, Lilly JR, Hall RJ, Cheney M. Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *J Pediatr*. 1988 Oct;113(4):670-6. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80376-7. PMID: 2845040
44. Tyler KL, Sokol RJ, Oberhaus SM, Le M, Karrer FM, Narkewicz MR, et al. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998;27(6):1475-82.
45. Mohanty SK, Donnelly B, Temple H, Tiao GM. A Rotavirus-Induced Mouse Model to Study Biliary Atresia and Neonatal Cholestasis [Internet]. In: Vinken M, éditeur. *Experimental Cholestasis Research*. New York, NY: Springer New York; 2019 [cité 2021 janv 7]. page 259-71. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-9420-5_17
46. Lorent K, Gong W, Koo KA, Waisbourd-Zinman O, Karjoo S, Zhao X, et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med* [Internet] 2015 [cité 2022 janv 6];7(286). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaa1652>
47. Waisbourd-Zinman O, Koh H, Tsai S, Lavrut P, Dang C, Zhao X, et al. The toxin biliary atresia causes mouse extrahepatic cholangiocyte damage and fibrosis through decreased glutathione and SOX17. *Hepatology* 2016;64(3):880-93.
48. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;73:1-9.
49. Nakamura H, Murase N, Koga H, Cazares J, Lane GJ, Uchida H, et al. Classification of biliary atresia in the laparoscopic era. *Pediatr Surg Int* 2016;32(12):1209-12.
50. Superina R, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman F, et al. The Anatomic Pattern of Biliary Atresia Identified at Time of Kasai Hepatopertoenterostomy and Early Postoperative Clearance of Jaundice Are Significant Predictors of Transplant-Free Survival. *Ann Surg* 2011;254(4):577-85.
51. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986–2009. *J Hepatol* 2013;58(6):1209-17.
52. Guttman OR, Roberts EA, Schreiber RA, Barker CC, Ng VL, the Canadian Pediatric Hepatology Research Group. Biliary atresia with associated structural malformations in Canadian infants: BA with associated structural malformations. *Liver Int* 2011;31(10):1485-93.
53. Casaccia G, Catalano OA, Marcellini M, Bagolan P. Biliary atresia associated with multiple unrelated anomalies: what about it? *Pediatr Surg Int* 2007;23(3):277-80.
54. Zhan J, Feng J, Chen Y, Liu J, Wang B. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multicenter study in China. *Asian J Surg* 2017;40(6):429-33.
55. Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove K, Bezerra JA, Karpen SJ, Kerkar N, Shneider BL, Turmelle YP, Whittington PF, Molleston JP, Murray KF, Ng VL, Romero R, Wang KS, Sokol RJ, Magee JC; Childhood Liver Disease Research and Education Network. Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1724-31. doi: 10.1002/hep.26512. Epub 2013 Sep 19. PMID: 23703680; PMCID: PMC3844083
56. Sharma D, Murki S, Pratap T, Vasikarla M. Cat eye syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014 May 19;2014:bcr2014203923. doi: 10.1136/bcr-2014-203923. PMID: 24842361; PMCID: PMC4039909
57. Kambal MA, Al-Harbi DA, Al-Sunaid AR, Al-Atawi MS. Mitchell-Riley Syndrome Due to a Novel Mutation in RFX6. *Front Pediatr* 2019;7:243.
58. Castori M, Valiante M, Pascolini G, Leuzzi V, Pizzuti A, Grammatico P. Clinical and genetic study of two patients with Zimmermann–Laband syndrome and literature review. *Eur J Med Genet* 2013;56(10):570-6.

59. Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, et al. Mutations in ERCC4, Encoding the DNA-Repair Endonuclease XPF, Cause Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet* 2013;92(5):800-6.
60. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(6):342-52.
61. Davenport M, Hadzic N. Prenatal diagnosis of liver and biliary tract disease. *Semin Neonatol* 2003;8(5):347-55.
62. Hinds R, Davenport M, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Antenatal presentation of biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144(1):43-6.
63. Koukoura O, Kelesidou V, Delianidou M, Athanasiadis A, Dagklis T. Prenatal sonographic diagnosis of biliary tract malformations. *J Clin Ultrasound* 2019;47(5):292-7.
64. Chalouhi GE, Muller F, Dreux S, Ville Y, Chardot C. Prenatal non-visualization of fetal gallbladder: beware of biliary atresia! *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(2):237-8.
65. Muller F, Bernard P, Salomon LJ, Dreux S, Allaf B, Czerkiewicz I, et al. Role of fetal blood sampling in cases of non-visualization of fetal gallbladder: Letter to the Editor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(6):743-4.
66. Chardot C, Debray D. Atrésie des voies biliaires : une urgence diagnostique et thérapeutique. *Arch Pédiatrie* 2011;18(4):476-81.
67. Akiyama H, Okamura Y, Nagashima T, Yokoi A, Muraji T, Uetani Y. Intracranial Hemorrhage and Vitamin K Deficiency Associated with Biliary Atresia: Summary of 15 Cases and Review of the Literature. *Pediatr Neurosurg* 2006;42(6):362-7.
68. Serafino MD. Ultrasound findings in paediatric cholestasis: how to image the patient and what to look for. *J Ultrasound* :12.
69. Zhou L, Shan Q, Tian W, Wang Z, Liang J, Xie X. Ultrasound for the Diagnosis of Biliary Atresia: A Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 2016;206(5):W73-82.
70. Tsuda N, Shiraishi S, Sakamoto F, Ogasawara K, Tomiguchi S, Yamashita Y. Tc-99m PMT scintigraphy in the diagnosis of pediatric biliary atresia. *Jpn J Radiol* 2019;37(12):841-9.
71. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA, NucÃ-Med J. Outcome of Hepatobiliary Scanning in Neonatal Hepatitis Syndrome. :4.
72. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, Adinehpour Z, Sadeghi R, Kakhki VR, Keshtgar AS. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol*. 2013 Aug;43(8):905-19. doi: 10.1007/s00247-013-2623-3. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23519699
73. Lacaille F, Lachaux A. *Maladies Du Foie Et Des Voies Biliaires Chez L'Enfant*. Wolters Kluwer France ; 2010. ISBN : 978-2-7040-1321-0
74. Lemoine C, Melin-Aldana H, Brandt K, Mohammad S, Superina R. The evolution of early liver biopsy findings in babies with jaundice may delay the diagnosis and treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2020;55(5):866-72.
75. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and Validation of the Biliary Atresia Research Consortium Histologic Assessment System for Cholestasis in Infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):357-362.e2.
76. Siles P, Aschero A, Gorincour G, Bourliere-Najean B, Roquelaure B, Delarue A, et al. A prospective pilot study: Can the biliary tree be visualized in children younger than 3 months on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography? *Pediatr Radiol* 2014;44(9):1077-84.
77. Liu B, Cai J, Xu Y, Peng X, Zheng H, Huang K, et al. Three-Dimensional Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for the Diagnosis of Biliary Atresia in Infants and Neonates. *PLoS ONE* 2014;9(2):e88268.
78. Sung S, Jeon TY, Yoo SY, Hwang SM, Choi YH, Kim WS, et al. Incremental Value of MR Cholangiopancreatography in Diagnosis of Biliary Atresia. *PLOS ONE* 2016;11(6):e0158132.
79. Tang ST, Li SW, Ying Y, Mao YZ, Yong W, Tong QS. The Evaluation of Laparoscopy-Assisted Cholangiography in the Diagnosis of Prolonged Jaundice in Infants. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2009;19(6):827-30.
80. Lee SY, Kim GC, Choe BH, Ryeom HK, Jang YJ, Kim HJ, et al. Efficacy of US-guided Percutaneous Cholecystocholangiography for the Early Exclusion and Type Determination of Biliary Atresia. *Radiology* 2011;261(3):916-22.

81. Zhou L yao, Chen S ling, Chen H dong, Huang Y, Qiu Y xin, Zhong W, et al. Percutaneous US-guided Cholecystocholangiography with Microbubbles for Assessment of Infants with US Findings Equivocal for Biliary Atresia and Gallbladder Longer than 1.5 cm: A Pilot Study. *Radiology* 2018;286(3):1033-9.
82. Negm A, Petersen C, Markowski A, Luettig B, Ringe K, Lankisch T, et al. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28(03):261-7.
83. Hayashida M, Matsuura T, Kinoshita Y, Esumi G, Yoshimaru K, Yanagi Y, et al. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases. *Pediatr Int* 2017;59(12):1261-5.
84. Chen X, Dong R, Shen Z, Yan W, Zheng S. Value of Gamma-Glutamyl Transpeptidase for Diagnosis of Biliary Atresia by Correlation With Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(3):370-3.
85. Mention K, Dobbelaere D, Gottrand F. Approches diagnostiques et prise en charge des cholestases de l'enfant. *Arch Pédiatrie* 2007;14(6):569-72.
86. Dedić T, Jirsa M, Keil R, Rygl M, Šnajdauf J, Kotalová R. Alagille Syndrome Mimicking Biliary Atresia in Early Infancy. *PLOS ONE* 2015;10(11):e0143939.
87. Tang J, Zhang D, Liu W, Zeng JX, Yu JK, Gao Y. Differentiation between cystic biliary atresia and choledochal cyst: A retrospective analysis: Differentiation between cystic biliary atresia and choledochal cyst. *J Paediatr Child Health* 2018;54(4):383-9.
88. Goel A, Chaudhari S, Sutar J, Bhonde G, Bhatnagar S, Patel V, et al. Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by Polymerase Chain Reaction in Infants With Neonatal Cholestasis. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(7):632-6.
89. Duché M, Fabre M, Kretzschmar B, Serinet MO, Gauthier F, Chardot C. Prognostic Value of Portal Pressure at the Time of Kasai Operation in Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):640-5.
90. Inoue M, Uchida K, Otake K, Nagano Y, Ide S, Hashimoto K, et al. Efficacy of Seprafilm for preventing adhesive bowel obstruction and cost-benefit analysis in pediatric patients undergoing laparotomy. *J Pediatr Surg* 2013;48(7):1528-34.
91. Sharma S, Gupta DK. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepatoportoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017 Dec;33(12):1275-1282. doi: 10.1007/s00383-017-4162-8. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28980051
92. Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1319-25.
93. Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017;52(2):264-7.
94. Murase N, Hinoki A, Shiota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, et al. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2019;26(1):43-50.
95. Meehan JJ, Elliott S, Sandler A. The robotic approach to complex hepatobiliary anomalies in children: preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007;42(12):2110-4.
96. Mendoza MM, Chiang JH, Lee SY, Kao CY, Chuang JH, Tiao MM, et al. Reappraise the effect of redo-Kasai for recurrent jaundice following Kasai operation for biliary atresia in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 2012;28(9):861-4.
97. Lacaille F, Lachaux A, Martinet C. *Hépatologie de l'enfant*. Wolters Kluwer France; 2018. ISBN : 978-2-7040-1321-0
98. 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* 2019;69(4):498-511.
99. Chen MH, Wang JD, Chou CM, Lin CC. Factors Determining Bone Mineral Density in Patients with Biliary Atresia after a Successful Kasai Operation. *Pediatr Neonatol* 2017;58(2):128-34.
100. Wendel D, Mortensen M, Harmeson A, Shaffer ML, Hsu E, Horslen S. Resolving Malnutrition With Parenteral Nutrition Before Liver Transplant in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):212-7.

101. Macías-Rosales R, Larrosa-Haro A, Ortíz-Gabriel G, Trujillo-Hernández B. Effectiveness of Enteral Versus Oral Nutrition With a Medium-Chain Triglyceride Formula to Prevent Malnutrition and Growth Impairment in Infants With Biliary Atresia: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(1):101-9.
102. Pietrobattista A, Mosca A, Liccardo D, Alterio T, Grimaldi C, Basso M, et al. Does the Treatment After Kasai Procedure Influence Biliary Atresia Outcome and Native Liver Survival? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(4):446-51.
103. Wong Z, Davenport M. What Happens after Kasai for Biliary Atresia? A European Multicenter Survey. *Eur J Pediatr Surg* 2019;29(01):001-6.
104. Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1263-73.
105. Decharun K, Leys CM, West KW, Finnell SM. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Jan;55(1):66-72. doi: 10.1177/0009922815594760. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26183324
106. Madadi-Sanjani O, Schukfeh N, Uecker M, Eckmann S, Dingemann J, Ure BM, et al. The Intestinal Flora at Kasai Procedure in Children with Biliary Atresia Appears Not to Affect Postoperative Cholangitis. *Eur J Pediatr Surg* 2021;31(01):080-5.
107. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2016;32(3):193-200.
108. Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T. Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2013;29(11):1091-5.
109. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of Corticosteroids After Hepatoportoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia: The START Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;311(17):1750.
110. Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]* 2018 [cité 2021 mars 23]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008735.pub3>
111. Qiu JL, Shao MY, Xie WF, Li Y, Yang HD, Niu MM, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(35):e12005.
112. Fenner EK, Boguniewicz J, Tucker RM, Sokol RJ, Mack CL. High-dose IgG therapy mitigates bile duct-targeted inflammation and obstruction in a mouse model of biliary atresia. *Pediatr Res* 2014;76(1):72-80.
113. Mack CL, Spino C, Alonso EM, Bezerra JA, Moore J, Goodhue C, et al. A Phase I/IIa Trial of Intravenous Immunoglobulin Following Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(4):495-501.
114. Parolini F, Hadzic N, Davenport M. Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM + ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect. *J Pediatr Surg* 2019;54(9):1941-5.
115. Wildhaber BE. Biliary Atresia: 50 Years after the First Kasai. *ISRN Surg* 2012;2012:1-15.
116. Karrer FM, Roach JP. Error traps and culture of safety in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2019;28(3):135-8.
117. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006;148(4):467-474.e1.
118. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, et al. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr* 2016;170:211-217.e2.
119. Nakajima H, Koga H, Okawada M, Nakamura H, Lane GJ, Yamataka A. Does time taken to achieve jaundice-clearance influence survival of the native liver in post-Kasai biliary atresia? *World J Pediatr* 2018;14(2):191-6.
120. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(4):416-24.

121. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjørnland K, Gatzinsky V, Stenström P, et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries – a multicenter study of 158 patients during 2005–2016. *J Pediatr Surg* 2018;53(8):1509-15.
122. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 2011;46(9):1689-94.
123. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in taiwan. *Hepatology* 2011;53(1):202-8.
124. Ihn K, Na Y, Ho IG, Lee D, Koh H, Han SJ. A periodic comparison of the survival and prognostic factors of biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a single-center study in Korea. *Pediatr Surg Int* 2019;35(3):285-92.
125. Redkar R, Karkera PJ, Raj V, Bangar A, Hathiramani V, Krishnan J. Outcome of biliary atresia after Kasai's portoenterostomy: A 15-year experience. *Indian Pediatr* 2017;54(4):291-4.
126. Lee WS, Chai PF, Lim KS, Lim LH, Looi LM, Ramanujam TM. Outcome of biliary atresia in Malaysia: A single-centre study. *J Paediatr Child Health* 2009;45(5):279-85.
127. Holdar S, Alsaleem B, Asery A, Al-Hussaini A. Outcome of biliary atresia among Saudi children: A tertiary care center experience. *Saudi J Gastroenterol* 2019;25(3):176.
128. Tsao K, Rosenthal P, Dhawan K, Danzer E, Sydorak R, Hirose S, et al. Comparison of drainage techniques for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003;38(7):1005-7.
129. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008;4(1):14-9.
130. Tainaka T, Kaneko K, Seo T, Ono Y, Ogura Y, Wada H, et al. Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006;41(4):808-11.
131. Ernest van Heurn LW, Saing H, Tam PKH. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: A multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr* 2003;142(5):566-71.
132. Li D, Chen X, Fu K, Yang J, Feng J. Preoperative nutritional status and its impact on cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int* 2017;33(8):901-6.
133. Ginström DA, Hukkinen M, Kivisaari R, Pakarinen MP. Biliary Atresia–associated Cholangitis: The Central Role and Effective Management of Bile Lakes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(4):488-94.
134. Cheng K, Molleston JP, Bennett WE. Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Receiving Hepatportoenterostomy: A National Database Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(4):452-8.
135. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, et al. Medical Status of 219 Children with Biliary Atresia Surviving Long-Term with Their Native Livers: Results from a North American Multicenter Consortium. *J Pediatr* 2014;165(3):539-546.e2.
136. Baek SH, Kang JM, Ihn K, Han SJ, Koh H, Ahn JG. The Epidemiology and Etiology of Cholangitis After Kasai Portoenterostomy in Patients With Biliary Atresia: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(2):171-7.
137. Wilde J, Calinescu A, Wildhaber B. Perioperative Complications in Neonatal Surgery: Biliary Atresia and Choledochal Malformations. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28(02):156-62.
138. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2018;25(1):17-30.
139. Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(2):167-75.
140. Shinohara T, Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, Satoh S, Takamizawa S. Efficacy of urinary sulfated bile acids for diagnosis of bacterial cholangitis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2005;21(9):701-4.
141. Lien TH, Bu LN, Wu JF, Chen HL, Chen AC, Lai MW, et al. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(5):654-8.
142. DeRusso PA, Ye W, Shepherd R, Haber BA, Shneider BL, Whittington PF, et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: A report from the Biliary Atresia Research Consortium. *Hepatology* 2007;46(5):1632-8.

143. Ruuska SM, Lääperi MT, Hukkinen M, Jalanko H, Kolho KL, Pakarinen MP. Growth of children with biliary atresia living with native livers: impact of corticoid therapy after portoenterostomy. *Eur J Pediatr* 2019;178(3):341-9.
144. Yang J, Gao W, Zhan J, Feng J. Kasai procedure improves nutritional status and decreases transplantation-associated complications. *Pediatr Surg Int* 2018;34(4):387-93.
145. Solanki S, Bhatnagar V, Agarwala S, Lodha R, Gupta N, Singh M. Nutritional status of children with biliary atresia and the role of portoenterostomy to improve nutrition. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2020;25(3):147.
146. Dong R, Sun S, Liu XZ, Shen Z, Chen G, Zheng S. Fat-Soluble Vitamin Deficiency in Pediatric Patients with Biliary Atresia. *Gastroenterol Res Pract* :8.
147. Andrews WS, Pau CML, Peter Chase H, Christopher Foley L, Lilly JR. Fat soluble vitamin deficiency in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1981;16(3):284-90.
148. 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* 2012;130(3):e607-14.
149. Chongsrisawat V, Ruttanamongkol P, Chaiwatanarat T, Chandrakamol B, Poovorawan Y. Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2001;17(8):604-8.
150. Okada T. Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia. *World J Hepatol* 2012;4(10):284.
151. Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Romero R, et al. Portal Hypertension in Children and Young Adults With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(5):567-73.
152. Kasai M, Okamoto A, Ohi R, Yabe K, Matsumura Y. Changes of portal vein pressure and intrahepatic blood vessels after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1981;16(2):152-9.
153. Shalaby A, Makin E, Davenport M. Portal venous pressure in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012;47(2):363-6.
154. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, et al. Endoscopic Surveillance and Primary Prophylaxis Sclerotherapy of Esophageal Varices in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(5):574-9.
155. 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* 2010;139(6):1952-60.
156. van Wessel D, Witt M, Bax N, Verkade H, Scheenstra R, de Kleine R, et al. Variceal Bleeds in Patients with Biliary Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2018;28(05):439-44.
157. Chiou FK, Ong C, Low Y, Chiang LW, Phua KB. Non-Invasive Predictors for the First Variceal Hemorrhage in Children With Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9(5):581-7.
158. Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg* 2015;50(10):1734-8.
159. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, et al. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol* 2016;46(10):1409-17.
160. Sintusek P, Siriporn N, Punpanich D, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Spleen and Liver Stiffness to Detect Esophageal Varices in Children with Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(4):411-5.
161. Lampela H, Hukkinen M, Kosola S, Jahnukainen T, Pakarinen MP. Poor performance of noninvasive predictors of esophageal varices during primary prophylaxis surveillance in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2020;55(12):2662-7.
162. Shneider BL. Portal Hypertension in Pediatrics: Controversies and Challenges 2015 Report [Internet]. In: de Franchis R, éditeur. *Portal Hypertension VI*. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 2021 sept 4]. page 289-300. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-23018-4_29

163. dos Santos JMR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Ferreira APS, Ferreira LS, Magalhães MCR, et al. Endoscopic and Pharmacological Secondary Prophylaxis in Children and Adolescents With Esophageal Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(1):93-8.
164. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al. Experience With Endoscopic Management of High-Risk Gastroesophageal Varices, With and Without Bleeding, in Children With Biliary Atresia. *Gastroenterology* 2013;145(4):801-7.
165. Angelico R, Pietrobattista A, Candusso M, Tomarchio S, Pellicciaro M, Liccardo D, et al. Primary Prophylaxis for Gastrointestinal Bleeding in Children With Biliary Atresia and Portal Hypertension Candidates for Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2019;51(1):171-8.
166. Shimizu T, Shun A, Thomas G. Portosystemic shunt for portal hypertension after Kasai operation in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2021;37(1):101-7.
167. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406-60.
168. Guedes RR, Kieling CO, dos Santos JL, da Rocha C, Schwengber F, Adami MR, et al. Severity of Ascites Is Associated with Increased Mortality in Patients with Cirrhosis Secondary to Biliary Atresia. *Dig Dis Sci* 2020;65(11):3369-77.
169. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(10):1281-92.
170. Karrer FM, Wallace BJ, Estrada AE. Late complications of biliary atresia: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1335-40.
171. Ueno T, Saka R, Takama Y, Yamanaka H, Tazuke Y, Bessho K, et al. Onset ages of hepatopulmonary syndrome and pulmonary hypertension in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2017;33(10):1053-7.
172. Thébaut A, Debray D, Gonzales E. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique du prurit cholestatique de l'enfant. *Arch Pédiatrie* 2017;24(7):682-8.
173. Grisotti G, Cowles RA. Complications in pediatric hepatobiliary surgery. *Semin Pediatr Surg* 2016;25(6):388-94.
174. Du M, Wang J, Tang Y, Jiang J, Chen G, Huang Y, et al. Evaluation of Perioperative Complications in the Management of Biliary Atresia. *Front Pediatr* 2020;8:460.
175. Calinescu AM, Wilde JCH, Korff S, McLin VA, Wildhaber BE. Perioperative Complications after Kasai Hepatopertoenterostomy: Data from the Swiss National Biliary Atresia Registry. *Eur J Pediatr Surg* 2020;30(04):364-70.
176. Odièvre M, Valayer J, Razemon-Pinta M, Habib EC, Alagille D. Hepatic porto-enterostomy or cholecystostomy in the treatment of extrahepatic biliary atresia. A study of 49 cases. *J Pediatr*. 1976 May;88(5):774-9. doi: 10.1016/s0022-3476(76)81113-4. PMID: 1271138.
177. Townsend MR, Jaber A, Abi Nader H, Eid SM, Schwarz K. Factors Associated with Timing and Adverse Outcomes in Patients with Biliary Atresia Undergoing Kasai Hepatopertoenterostomy. *J Pediatr* 2018;199:237-242.e2.
178. Superina R, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman F, et al. The Anatomic Pattern of Biliary Atresia Identified at Time of Kasai Hepatopertoenterostomy and Early Postoperative Clearance of Jaundice Are Significant Predictors of Transplant-Free Survival. *Ann Surg* 2011;254(4):577-85.
179. Madadi-Sanjani O, Carl N, Longerich T, Petersen C, Andruszkow JHK. Inguinal Hernias Represent the Most Frequent Surgical Complication after Kasai in Biliary Atresia Infants. *BioMed Res Int* 2015;2015:1-5.
180. Moon SB, Park KW, Jae HJ, Jung SE. Caudate arterial branch bleeding: a rare complication after a Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2009;44(7):e27-30.
181. Gad EH, Kamel Y, Salem TAH, Ali MAH, Sallam AN. Short- and long-term outcomes after Kasai operation for type III biliary atresia: Twenty years of experience in a single tertiary Egyptian center-A retrospective cohort study. *Ann Med Surg* 2021;62:302-14.
182. Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, Chandrakamol B, Poovorawan Y. Short-term Results of Kasai Operation for Biliary Atresia: Experience from One Institution. *Asian J Surg* 2006;29(3):188-92.

183. Zani A, Davenport M. Inguinal hernias associated with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Apr;22(2):117-20. doi: 10.1055/s-0032-1308712. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517517
184. Matsuo S, Suita S, Kubota M, Shono K, Kamimura T, Kinugasa Y. Hazards of Hepatic Portocholecystostomy in Biliary Atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(1):19-23.
185. Hery G, Gonzales E, Bernard O, Fouquet V, Gauthier F, Branchereau S. Hepatic Portocholecystostomy: 97 Cases From a Single Institution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(4):375-9.
186. Redkar R, Karkera PJ, Raj V, Bangar A, Hathiramani V, Krishnan J. Outcome of biliary atresia after Kasai's portoenterostomy: A 15-year experience. *Indian Pediatr* 2017;54(4):291-4.
187. Tainaka T, Kaneko K, Seo T, Ono Y, Sumida W, Ando H. Intrahepatic Cystic Lesions After Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia With Bile Lake and Dilated Bile Ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(1):104-7.
188. Sáez J, Almeida J, Gana JC, Vuletin JF, Pattillo JC. Seguimiento de pacientes con atresia biliar: cirugía tardía y desarrollo de lagunas biliares. *Rev Chil Pediatría* 2017;88(5):629-34.
189. Tainaka T, Kaneko K, Nakamura S, Ono Y, Sumida W, Ando H. Histological assessment of bile lake formation after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2008;24(3):265-9.
190. 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* 2009;48(4):443-50.
191. Takahashi Y, Matsuura T, Yanagi Y, Yoshimaru K, Taguchi T. The role of splenectomy before liver transplantation in biliary atresia patients. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):2095-8.
192. Nio M, Hayashi Y, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Ohi R. Long-term efficacy of partial splenic embolization in children. *J Pediatr Surg* 2003;38(12):1760-2.
193. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int* 2015;35(6):1665-72.
194. Yonemura T, Yoshiyayashi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, Furusho K. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg* 2002;86(9):1139-43.
195. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duché M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(3):346-54.
196. Houben C, Phelan S, Davenport M. Late-presenting cholangitis and Roux loop obstruction after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006;41(6):1159-64.
197. Gottrand F. Late Cholangitis After Successful Surgical Repair of Biliary Atresia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1991;145(2):213.
198. Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39(12):1797-9.
199. Wong KKY, Wong CWY. A review of long-term outcome and quality of life of patients after Kasai operation surviving with native livers. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1283-7.
200. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, et al. Medical Status of 219 Children with Biliary Atresia Surviving Long-Term with Their Native Livers: Results from a North American Multicenter Consortium. *J Pediatr* 2014;165(3):539-546.e2.
201. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl* 2004;10(S10):S23-30.
202. Taylor SA, Venkat V, Arnon R, Gopalareddy VV, Rosenthal P, Erinjeri J, et al. Improved Outcomes for Liver Transplantation in Patients with Biliary Atresia Since Pediatric End-Stage Liver Disease Implementation: Analysis of the Society of Pediatric Liver Transplantation Registry. *J Pediatr* 2020;219:89-97.
203. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: A study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005;41(2):366-71.

204. Kumagi T, Drenth JPH, Guttman O, Ng V, Lilly L, Therapondos G, et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review. *Liver Int* 2011;n/a-n/a.
205. Hadžić N, Quaglia A, Portmann B, Paramalingam S, Heaton ND, Rela M, et al. Hepatocellular Carcinoma in Biliary Atresia: King's College Hospital Experience. *J Pediatr* 2011;159(4):617-622.e1.
206. Tatekawa Y, Asonuma K, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K. Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2001;36(3):436-9.
207. Krawczuk-Rybak M, Jakubiuk-Tomaszuk A, Skiba E, Plawski A. Hepatoblastoma as a Result of APC Gene Mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):334-6.
208. Kulkarni PB. Cholangiocarcinoma Associated With Biliary Cirrhosis Due to Congenital Biliary Atresia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1977;131(4):442.
209. Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RHJ, de Man RA. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. 2013;71(4):4.
210. Chung PHY, Zheng S, Tam PKH. Biliary atresia: East versus west. *Semin Pediatr Surg* 2020;29(4):150950.
211. Wang Z, Chen Y, Peng C, Pang W, Zhang T, Wu D, et al. Five-year native liver survival analysis in biliary atresia from a single large Chinese center: The death/liver transplantation hazard change and the importance of rapid early clearance of jaundice. *J Pediatr Surg* 2019;54(8):1680-5.
212. Kumar R, Lal BB, Sood V, Khanna R, Kumar S, Bharathy KGS, et al. Predictors of Successful Kasai Portoenterostomy and Survival with Native Liver at 2 Years in Infants with Biliary Atresia. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9(4):453-9.
213. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):807-821. doi:10.1016/j.cld.2018.06.004
214. Uto K, Inomata Y, Sakamoto S, Hibi T, Sasaki H, Nio M. A multicenter study of primary liver transplantation for biliary atresia in Japan. *Pediatr Surg Int* 2019;35(11):1223-9.
215. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl* 2017;23(1):96-109.
216. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, O'Mahoney CA, Karpen SJ, Carter BA, et al. The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12(3):475-80.
217. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2017;33(12):1289-95.
218. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):677-684. doi:10.1016/j.pcl.2017.02.003
219. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation: Medical Management of The Pediatric Patient After Lt. *Liver Transpl* 2013;19(8):798-825.
220. Neto JS, Feier FH, Bierrenbach AL, Toscano CM, Fonseca EA, Pugliese R, et al. Impact of Kasai portoenterostomy on liver transplantation outcomes: A retrospective cohort study of 347 children with biliary atresia: LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH BILIARY ATRESIA. *Liver Transpl* 2015;21(7):922-7.
221. Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017;52(2):264-7.
222. Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, et al. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2019;26(1):43-50.
223. Lopez RN, Ooi CY, Krishnan U. Early and Peri-operative Prognostic Indicators in Infants Undergoing Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia: a Review. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(4):16.

224. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 2015;45(7):813-8.
225. Wong K, Chung P, Chan I, Lan L, Tam P. Performing Kasai Portoenterostomy Beyond 60 Days of Life Is Not Necessarily Associated With a Worse Outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(5):631-4.
226. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (≥ 100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39(4):575-81.
227. Nakamura H, Ara M, Koga H, Miyano G, Okawada M, Doi T, et al. Duration from the first pale stool to portoenterostomy is prognostic in biliary atresia. Comparison with age at portoenterostomy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45(5):101584.
228. Chung PHY, Wong KKY, Tam PKH. Predictors for failure after Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2015;50(2):293-6.
229. Moore SW, Zabiegaj-Zwick C, Nel E. Problems related to CMV infection and biliary atresia. *S Afr Med J* 2012;102(11):890.
230. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg* 2015;50(10):1739-45.
231. Schukfeh N, Al-Gamrah A, Petersen C, Kuebler JF. Detection of hepatotropic viruses has no impact on the prognosis after Kasai procedure. *J Pediatr Surg* 2012;47(10):1828-32.
232. Tan CEL, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg* 1994;29(11):1459-64.
233. Mirza Q, Kvist N, Petersen BL. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis—a Danish study. *J Pediatr Surg* 2009;44(7):1344-8.
234. Nakamura H, Koga H, Miyano G, Okawada M, Doi T, Yamataka A. Does the Level of Transection of the Biliary Remnant Affect Outcome After Laparoscopic Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia? *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2017;27(7):744-7.
235. Koga H, Wada M, Nakamura H, Miyano G, Okawada M, Lane GJ, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post-portoenterostomy biliary atresia patients: Results from a single institution. *J Pediatr Surg* 2013;48(12):2368-72.
236. Vazquez-Estevez J, Stewart B, Shikes RH, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia: Early determination of prognosis. *J Pediatr Surg* 1989;24(1):48-51.
237. Webb NL, Jiwane A, Ooi CY, Nightingale S, Adams SE, Krishnan U. Clinical significance of liver histology on outcomes in biliary atresia: Role of liver histology in biliary atresia. *J Paediatr Child Health* 2017;53(3):252-6.
238. Muthukanagarajan SJ. Diagnostic and Prognostic Significance of Various Histopathological Features in Extrahepatic Biliary Atresia. *J Clin Diagn Res [Internet]* 2016 [cité 2020 oct 7];Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=6&page=EC23&issn=0973-709x&id=8035
239. Salzedas-Netto AA, Chinen E, de Oliveira DF, Pasquetti AF, Azevedo RA, da Silva Patricio FF, et al. Grade IV Fibrosis Interferes in Biliary Drainage After Kasai Procedure. *Transplant Proc* 2014;46(6):1781-3.
240. Weerasooriya VS, White FV, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144(1):123-5.
241. Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, Rurarz M, Kamińska D, Markiewicz-Kijewska M, Pawłowska J. The limited prognostic value of liver histology in children with biliary atresia. *Ann Hepatol.* 2015 Nov-Dec;14(6):902-9. doi: 10.5604/16652681.1171781. PMID: 26436363
242. Davenport M, Howard ER. Macroscopic appearance at portoenterostomy—a prognostic variable in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1996 Oct;31(10):1387-90. doi: 10.1016/s0022-3468(96)90835-0. PMID: 8906668
243. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet* 2000;355(9197):25-9.
244. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H, et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(1):99-107.

245. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Tanaka H, Kudo H. Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):2105-8.
246. Yang LY, Fu J, Peng XF, Pang SY, Gao KK, Chen ZR, et al. Validation of aspartate aminotransferase to platelet ratio for diagnosis of liver fibrosis and prediction of postoperative prognosis in infants with biliary atresia. *World J Gastroenterol* 2015;21(19):5893-900.
247. Suominen JS, Lampela H, Heikkilä P, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. APRi predicts native liver survival by reflecting portal fibrogenesis and hepatic neovascularization at the time of portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2015;50(9):1528-31.
248. Grieve A, Makin E, Davenport M. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio index (APRi) in infants with biliary atresia: Prognostic value at presentation. *J Pediatr Surg* 2013;48(4):789-95.
249. Abdel-Wahab Abdel-Aziz S, Sira MM, Gad EH, Ayoub I, Soltan M. Preoperative alkaline phosphatase is a potential predictor of short-term outcome of surgery in infants with biliary atresia. *Clin Exp Hepatol* 2019;5(2):155-60.
250. Ni YH, Hsu HY, Wu ET, Chen HL, Lee PI, Chang MH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001;17(5-6):390-5.
251. Chen SY, Lin CC, Tsan YT, Chan WC, Wang JD, Chou YJ, et al. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy. *BMC Pediatr* 2018;18(1):119.
252. Ramachandran P, Safwan M, Balaji M, Unny A, Akhtarkhavari A, Tamizhvanan V, et al. Early cholangitis after portoenterostomy in children with biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2019;24(3):185.
253. Tamgal J, Damrongmanee A, Khorana J, Tepmalai K, Ukarapol N. Clearance of jaundice after the modified kasai's operation predicts survival outcomes in patients with biliary atresia. *Turk J Pediatr* 2019;61(1):7.
254. Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, Jahnukainen T, Heikkilä P, Pakarinen MP. Very low bilirubin after portoenterostomy improves survival of the native liver in patients with biliary atresia by deferring liver fibrogenesis. *Surgery* 2019;165(4):843-50.
255. Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, Rajatapiti P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y, et al. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016;32(10):927-31.
256. Nightingale S, Stormon MO, O'Loughlin EV, Shun A, Thomas G, Benchimol EI, et al. Early Posthepatoportoenterostomy Predictors of Native Liver Survival in Biliary Atresia: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(2):203-9.
257. Ihn K, Ho IG, Chang EY, Han SJ. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2018;53(3):461-7.
258. Sasaki H, Tanaka H, Wada M, Kazama T, Nakamura M, Kudo H, et al. Analysis of the prognostic factors of long-term native liver survival in survivors of biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016;32(9):839-43.
259. Matsui A. Screening for biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(12):1305-1313. doi:10.1007/s00383-017-4175-3
260. Rabbani T, Guthery SL, Himes R, Shneider BL, Harpavat S. Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods. *Curr Gastroenterol Rep* 2021;23(12):28.
261. Zhou K, Lin N, Xiao Y, Wang Y, Wen J, Zou GM, et al. Elevated Bile Acids in Newborns with Biliary Atresia (BA). *PLoS ONE* 2012;7(11):e49270.
262. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, et al. Biliary Atresia: Swiss National Study, 1994–2004: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(3):299-307.
263. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary Atresia: The Canadian Experience. *J Pediatr* 2007;151(6):659-665.e1.
264. Lin JS. Reduction of the ages at diagnosis and operation of biliary atresia in Taiwan: A 15-year population-based cohort study. *World J Gastroenterol* 2015;21(46):13080.
265. Ferreira AR, Queiroz TCN, Vidigal PVT, Ferreira R di P, Wanderley DC, Fagundes EDT. MULTIVARIATE ANALYSIS OF BILIARY FLOW-RELATED FACTORS AND POST-KASAI SURVIVAL IN BILIARY ATRESIA PATIENTS. *Arq Gastroenterol* 2019;56(1):71-8.
266. Champion A, Guimber D, Michaud L, Bonneville M, Turck D, Gottrand F. Analyse du retard au diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. *Arch Pédiatrie* 2001;8(5):493-8.

267. Okazaki T, Ochi T, Nakamura H, Tsukui T, Koga H, Urao M, et al. Needle liver biopsy has potential for delaying Kasai portoenterostomy and is obsolete for diagnosing biliary atresia in the laparoscopic era. *J Pediatr Surg* 2019;54(12):2570-3.

Annexes

ANNEXE 1 : FICHE MALADE AVB

Numéro du patient :

Nom :

Prénom :

Numéro tel parent :

DESCRIPTION GENERALE :

- Date de naissance :
- Décédé : oui / non → âge en fin d'étude :
- Lieu de naissance :
- Adresse :
- Sexe :
- ! Consanguinité parentale : Non / oui : degré
- ! Pré maturité : Non / oui : SA
- Kasai réalisé : oui / non
- Lieu de réalisation du Kasai :
- Date du Kasai :
- Association syndromique :
 - Forme isolée non syndromique :
 - Forme syndromique :
 - Syndrome de Polysplénie (BASM) :

 - Autres syndrome hors BASM :

- Types anatomiques de l'AVB : classification anglo-saxonne
 - Type 1
 - Type 2
 - Type 3 : (classification française : type 3 ou type 4)

- Paramètres biologiques au recrutement :
TP = % (INR =), Albuminémie = g/l, bilirubine totale =
mg/l, Bilirubine conjuguée, Plaquettes = /mm³, TGO = UI/l (limite sup =
60 UI/l), TGP = UI/l, GGT = UI/l, PAL = UI/l.

- Biopsie hépatique au moment du Kasai (décès post-opératoire précoce et nourrissons ne
bénéficiant pas du Kasai exclus)
 - Etat pré-cirrhotique
 - Cirrhose hépatique

OBJECTIF PRINCIPAL : PROFIL EVOLUTIF ET PRONOSTIC A COURT TERME

1. Evaluation de la Clairance de l'ictère en post Kasai :

- Décès précoce post-opératoire : oui / non
- Cause du décès :
- Clairance de l'ictère :

	3 mois post-Kasai	6 mois post-Kasai	12 mois post-Kasai
Ictère			
Bilirubine totale (mg/l)			
Bilirubine directe (mg/l)			

- Délai de clairance post-Kasai : 3 mois / 6 mois /12 mois
- Recoloration des selles en post-opératoire : oui / non
- Décoloration secondaire des selles : oui / non

2. Evaluation des complications (exclusion des nourrissons décédés précocement) :

a) Dénutrition :

- ❖ **Paramètres néonataux** : PN = g, TN = cm, PCN = cm
Poids néonatal normal / hypotrophie
- ☐ **Paramètres au recrutement** :
 - P = g (DS), T = cm (DS), PC = cm, PB = cm
 - Rapport P/T = (DS).
- ☐ **Paramètres à 6 mois** :
 - P = g (DS), T = cm (DS), PC = cm, PB = cm
 - Rapport P/T = (DS), Rapport PB/PC =
- ☐ **Paramètres à 9 mois** :
 - P = g (DS), T = cm (DS), PC = cm, PB = cm
 - Rapport P/T = (DS), Rapport PB/PC =
- ☐ **Paramètres à 1 an** :
 - P = g (DS), T = cm (DS), PC = cm, PB = cm
 - Rapport P/T = (DS), Rapport PB/PC =

b) Hémorragie digestive :

→ Hémorragie digestive dans la première année :

- ☐ Non :
- ☐ Date de survenue du premier épisode :

→ FOGD dans la première année :

- ☐ Non :
- ☐ Oui : Date de réalisation :
Indication :
Présence de VO : Non / oui : grade :

c) **Ascite dans la première année :**

- Oui / Date de survenue de la première décompensation ascitique :
- Non

d) **Cholangite ascendante:**

- Non :
- Oui :
 - Nombre d'épisode :
 - Date au premier épisode
 - Délai post-Kasaï du premier épisode :

e) **Complications péri-opératoires :**

- Décompensation oedémato-ascitique péri-opératoire : oui / non
- Complications chirurgicales : Non / Oui :

3. **Evaluation de la survie à une année :**

- Non :
 - Décès : Age : Cause du décès :
- Oui : Etat hépatique à 1 an de vie :
 - Paramètre à un an : TP = % (INR =), Albuminémie = g/l,
 - bilirubine totale = mg/l , dénutrition = oui / non, Plaquettes = /mm³,
 - TGO = UI/l (limite sup = 60 UI/l),
 - APRi =
 - VPR =
 - PELD score =

4. **Recours à la transplantation :**

- ❖ Oui / non
- ❖ Date de la transplantation :
- ❖ Lieu de transplantation :
- ❖ Survie en post-transplantation : oui / non

III. **OBJECTIFS SECONDAIRES :**

1. **Facteurs pronostiques :**

- Age au Kasaï : < 60 j / 60-90 j / > 90 j
- Forme d'AVB :
- Type d'AVB :
- Cholangite ascendante : oui / non
- Degré de fibrose hépatique : Cirrhose / Etat pré-cirrhotique
- Clairance de l'ictère : oui / non

2. **Evaluation de la prise en charge des AVB :**

1. **Analyse du retard à l'âge du Kasaï à différents niveaux :**

→ **Premiers symptômes :**

- Age à l'apparition / constatation d'un des symptômes du syndrome cholestatique (ictère, décoloration des selles, urines foncées).

Symptôme (s) constaté (s) par les parents / médecins.

→ **1^{ère} consultation :**

- Age à la première consultation =
- Délai entre premier symptôme et première consultation =
- Premier médecin consultant (pédiatre / MG), structure (privée / publique universitaire / publique non universitaire).
- Nombre de consultation avant la suspicion du diagnostic =

→ **Exploration :**

- Age à la première échographie demandée :
- Echographie évocatrice : oui / non
- Age au premier bilan biologique demandé :
- Bili-IRM faite : Oui / Non

→ **Diagnostic :**

- Diagnostic (s) évoqué (s) (hors AVB) :
- Age à la suspicion du diagnostic d'AVB :
- Délai entre première consultation et suspicion du diagnostic :
- Médecin évoquant le diagnostic (Pédiatre / MG), structure (publique universitaire / publique non universitaire) /privée).

→ **Prise en charge chirurgicale :**

- Age d'orientation / hospitalisation au service de chirurgie pédiatrique
- Délai entre suspicion du diagnostic / hospitalisation ou orientation en chirurgie pédiatrique.
- Délai entre orientation / hospitalisation en chirurgie et Kasai.

5. Evaluation de la prise en charge nutritionnelle :

- Age au début de la prise en charge nutritionnelle.
- Lait utilisé : hydrolysate de protéines du lait de vache / Heparon Junior
- Enrichissement régulier en TCM : oui / non
- Enrichissement régulier en dextrine Maltose : oui / non
- Recours à l'alimentation entérale : oui / non
- Vitamine A, D, K et E correctement reçue : oui / non

6. Evaluation de la prise en charge médicamenteuse :

- URSOLVAN reçu correctement : oui / non
- Rifampicine (en cas d'indication) reçue correctement : oui / non

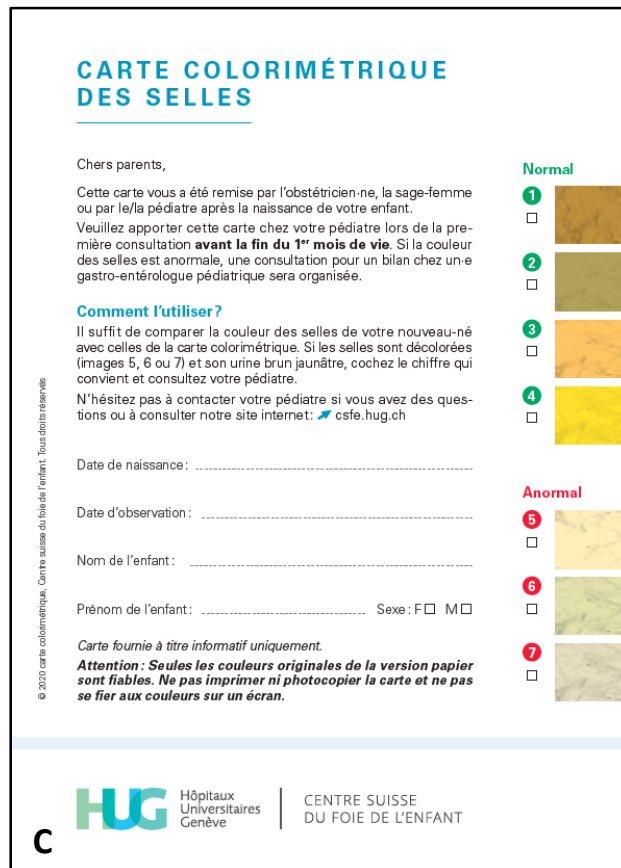
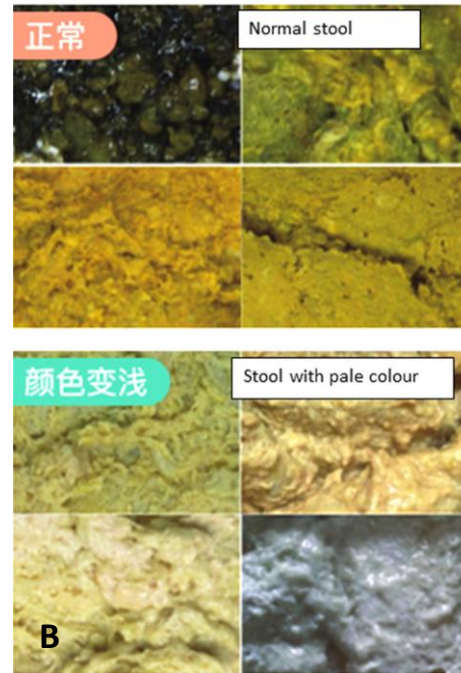
7. Vaccination :

- ❖ Date à la vaccination de naissance :
- ❖ Date à la vaccination 2^{ème} mois :
- ❖ Date à la vaccination 3^{ème} mois :
- ❖ Date à la vaccination 4^{ème} mois :
- ❖ Date à la vaccination 11^{ème} mois :

ANNEXE 2 : Exemples d'échelle colorimétrique des selles



复旦儿科版新生儿大便色卡



A : Dernière version d'échelle utilisée au Japon. B : Application mobile (PoopMD+) développé par l'hôpital Johns Hopkins. C : Echelle suisse

Résumé

Objectifs : L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie rare mais représente la cause la plus fréquente de cholestase néonatale et la première indication de transplantation hépatique pédiatrique. Son traitement est chirurgical et repose sur l'intervention de Kasai dont la précocité conditionne le pronostic à court et à long terme. L'objectif principal de notre étude est l'analyse du pronostic à court terme des nourrissons atteints d'AVB suivis dans un centre régional de l'Est algérien. **Méthodes :** Une étude observationnelle descriptive avec un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 12 mois de tous les cas d'AVB est menée du 01 janvier 2017 au 30 juin 2021 à l'EHS SIDI MABROUK de Constantine. Le taux de clairance de l'ictère (TCI) (bilirubine totale < 20 mg/l à 6 mois post-Kasai) des cas opérés et les complications à court terme de tous les cas sont évalués. La survie réelle (SR) et la survie avec le foie natif (SFN) à 1 an sont estimées selon la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs influençant le pronostic à court terme et la prise en charge sont évalués également. **Résultats :** Le pronostic à court terme de 24 cas d'AVB (14 garçons et 10 filles) est analysé. 83,3 % des cas ont bénéficié du Kasai à un âge moyen de 65,5 jours (29-113 jours). La majorité des cas d'AVB était de type III (91,3 %) et de forme isolée (66,7 %). La mortalité péri-opératoire était très élevée (20 % des cas opérés) et le TCI était assez faible (18,75 %). La dénutrition est une complication présente à tous les moments d'évaluation de l'état nutritionnel avec un Z-score moyen pour le poids de -2,55 +/- 1,18, -2,14 +/- 1,58 et -1,83 +/- 1,27 respectivement à 6, 9 et 12 mois de vie et un Z-score moyen pour la taille de -0,89 +/- 1,16, -1,42 +/- 1,24 et -0,31 +/- 0,93 respectivement à 6, 9 et 12 mois de vie. L'incidence des autres complications était de : 75 % pour le prurit, 60 % pour l'ascite, 37,5 % pour les cholangites ascendantes et 15 % pour l'hémorragie digestive. La SR et la SFN à 1 an de vie étaient respectivement de 66,7 % et de 37,5 %. Un tiers des cas étaient décédés avant 1 an et 29,1 % des cas étaient transplantés hors pays à un âge moyen de 9,3 mois. Le pronostic des AVB non opérées était mauvais avec un taux de mortalité de 75 %. La clairance de l'ictère à 6 mois post-Kasai était significativement associée à une meilleure SFN (100 % versus 84,6 %) à 1 an de vie ($p = 0,029$). **Conclusion :** Le pronostic à court terme des AVB reste réservé et préoccupant mais pourrait être amélioré par un diagnostic plus précoce et une amélioration de la prise en charge en pré, en per et en post-Kasai.

Mots-clés : Atrésie des voies biliaires ; Pronostic ; Kasai ; Constantine.

Abstract

Background/Purpose : Biliary Atresia (BA) is a rare disease but represent the most frequent cause of neonatal cholestasis. It's also the first indication of pediatric liver transplantation. Kasai Portoenterostomy (KPE) is the first line treatment of BA. Time at Kasai Portoenterostomy is the most important short and long term prognostic factor. The aim of our study is to assess short-term outcome of infant with BA in a referral East center of Algeria.

Methods: All cases of BA followed up to 12 months of age from January 2017 to June 2021 at Sidi Mabrouk's hospital were included in an observational retrospective and prospective study. Jaundice clearance rate (JCR) (total bilirubin < 20 mg/l at 6 months post-KPE) of cases who had undergone KPE and short-term complications of all cases have been assessed. One-year Overall survival (OS) and native liver survival (NLS) were estimated with kaplan-Meier method. Short-term prognostic factors and medical care were also assessed.

Results: Outcome of 24 cases (14 boys and 10 girls) of BA were assessed. 83,3 % of cases underwent KPE at mean age of 65,5 days (29-113 days). Most of cases were BA type III (91,3 %) and isolated (66,7 %). Perioperative mortality was very high (20 %) and JCR was low (18,75 %). Growth failure was a frequent complication at all visits. The mean Z-score for weight was -2,55 +/- 1,18, -2,14 +/- 1,58 and -1,83 +/- 1,27 respectively at 6, 9 and 12 months and the mean Z-score for height was -0,89 +/- 1,16, -1,42 +/- 1,24 et -0,31 +/- 0,93 respectively at 6, 9 and 12 months. Others complications's incidence was: pruritus (75 %); ascitis (60 %), ascendant cholangitis (37,5 %) and gastro-intestinal bleeding (15 %). One-year OS and NLS were 66,7 % and 37,5 % respectively. Third of BA cases died before 1 year and 29,1 % were transplanted at mean age of 9,3 months. Infant who hadn't undergone KPE had very poor prognostic with high mortality rate (75 %). JCR was significantly associated with better one-year NLS (100 % versus 84,6 %), $p = 0,029$.

Conclusions: BA short-term outcome is poor but can be improved with earlier diagnostic and better medical and surgical care.

Keywords: Biliary atresia; Kasai portoenterostomy; Outcome; Constantine

ملخص

الخلفية / الأهداف: رتق القناة الصفراوية مرض نادر ولكنه يمثل السبب الأول للركود الصفراوي الوليدي. إنه أيضًا السبب الأول المؤدي إلى زراعة الكبد للأطفال. عملية كزاي "Kasai" هي خط العلاج الأول لرتق القناة الصفراوية. توقيت إجراء هذه العملية هو أهم عامل إنذاري على المدى القصير والطويل. الهدف من دراستنا هو تقييم التطور على المدى القصير للرضع المصابين برتق القناة الصفراوية في مركز استشفائي جهوي بشرق الجزائر. **الطرق:** تم إدخال جميع حالات رتق القناة الصفراوية التي تمت متابعتها حتى عمر 12 شهرًا من يناير 2017 إلى يونيو 2021 في المصلحة الاستشفائية المتخصصة سيدي مبروك في دراسة استرجاعية واستباقية. تم تقييم معدل زوال اليرقان (قيمة البيليروبين الإجمالية >20 ملغ / لتر بعد عملية كزاي) للحالات التي خضعت لعملية كزاي والمضاعفات قصيرة المدى لجميع الحالات. تم تقدير البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة بالكبد الأصلي لمدة عام باستخدام طريقة كابلان ماير " Kaplan Meier"، كما تم تقييم عوامل التوقع للتطور على المدى القصير والرعاية الطبية. **النتائج:** تم تقييم التطور على المدى القصير ل 24 حالة رتق القناة الصفراوية (14 ذكور و10 فتيات). 83.3% من الحالات خضعت لعملية كزاي بمتوسط عمر 65.5 يومًا (29-113 يومًا). معظم الحالات كانت من النوع الثالث (91.3%) ومعزولة (66.7%). كان معدل الوفيات المحيطة بالجراحة مرتفعًا جدًا (20%) وكان معدل زوال اليرقان منخفضًا (18،75%). كان نقص النمو من المضاعفات الأكثر حدوثًا ووسيط الوزن والطول عند 12 شهرًا 1.83- و0.31- على التوالي. أما المضاعفات الأخرى فكانت: الاستسقاء (60%)؛ نزيف الجهاز الهضمي (15%)؛ التهاب الأفتية الصفراوية الصاعد (37.5%) والحكة (75%). قيمة البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة بالكبد الأصلي لمدة عام كانتا 66.7% و37.5% على التوالي. 33.3% من الحالات توفيت قبل العام الأول و29.1% خضعت لزراعة الكبد بمتوسط عمر 9.3 شهرًا. حالة الرضع الذين لم يخضعوا لكزاي كانت الأكثر سوءًا مع معدل وفيات جد مرتفع (75%). ارتبط معدل زوال اليرقان بشكل كبير مع أحسن قيمة للبقاء على قيد الحياة بالكبد الأصلي لمدة عام ($p = 0.029$). **الاستنتاجات:** تطور رتق القناة الصفراوية على المدى القصير سيئ، لكن يمكن تحسينه من خلال تشخيص مبكر ورعاية طبية وجراحية أفضل.

الكلمات المفتاحية: رتق القناة الصفراوية، كزاي، تطور، قسنطينة.



Nom et Prénom : BENCHARIF MADANI Tahar
Titre : Pronostic et profil évolutif à court terme des nourrissons atteints d'atrésie
des voies biliaires suivis à l'EHS Sidi Mabrouk de Constantine

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales en Pédiatrie

Résumé

Objectifs : L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie rare mais représente la cause la plus fréquente de cholestase néonatale et la première indication de transplantation hépatique pédiatrique. Son traitement est chirurgical et repose sur l'intervention de Kasai dont la précocité conditionne le pronostic à court et à long terme. L'objectif principal de notre étude est l'analyse du pronostic à court terme des nourrissons atteints d'AVB suivis dans un centre régional de l'Est algérien. **Méthodes :** Une étude observationnelle descriptive avec un suivi prospectif jusqu'à l'âge de 12 mois de tous les cas d'AVB est menée du 01 janvier 2017 au 30 juin 2021 à l'EHS SIDI MABROUK de Constantine. Le taux de clairance de l'ictère (TCI) (bilirubine totale < 20 mg/l à 6 mois post-Kasai) des cas opérés et les complications à court terme de tous les cas sont évalués. La survie réelle (SR) et la survie avec le foie natif (SFN) à 1 an sont estimées selon la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs influençant le pronostic à court terme et la prise en charge sont évalués également. **Résultats :** Le pronostic à court terme de 24 cas d'AVB (14 garçons et 10 filles) est analysé. 83,3 % des cas ont bénéficié du Kasai à un âge moyen de 65,5 jours (29-113 jours). La majorité des cas d'AVB était de type III (91,3 %) et de forme isolée (66,7 %). La mortalité péri-opératoire était très élevée (20 % des cas opérés) et le TCI était assez faible (18,75 %). La dénutrition est une complication présente à tous les moments d'évaluation de l'état nutritionnel avec un Z-score moyen pour le poids de -2,55 +/- 1,18, -2,14 +/- 1,58 et -1,83 +/- 1,27 respectivement à 6, 9 et 12 mois de vie et un Z-score moyen pour la taille de -0,89 +/- 1,16, -1,42 +/- 1,24 et -0,31 +/- 0,93 respectivement à 6, 9 et 12 mois de vie. L'incidence des autres complications était de : 75 % pour le prurit, 60 % pour l'ascite, 37,5 % pour les cholangites ascendantes et 15 % pour l'hémorragie digestive. La SR et la SFN à 1 an de vie étaient respectivement de 66,7 % et de 37,5 %. Un tiers des cas étaient décédés avant 1 an et 29,1 % des cas étaient transplantés hors pays à un âge moyen de 9,3 mois. Le pronostic des AVB non opérées était mauvais avec un taux de mortalité de 75 %. La clairance de l'ictère à 6 mois post-Kasai était significativement associée à une meilleure SFN (100 % versus 84,6 %) à 1 an de vie ($p = 0,029$). **Conclusion :** Le pronostic à court terme des AVB reste réservé et préoccupant mais pourrait être amélioré par un diagnostic plus précoce et une amélioration de la prise en charge en pré, en per et en post-Kasai.

Mots-clés : Atrésie des voies biliaires ; Pronostic ; Kasai ; Constantine

Directrice de thèse : BOUMARAF Habiba-Université Constantine 3

Année universitaire : 2022-2023