



Thèse

2002

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques : revue des cas genevois sur
12 ans

Battaglin, Céline

How to cite

BATTAGLIN, Céline. Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques : revue des cas genevois sur 12 ans. Doctoral Thesis, 2002. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:154](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:154)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:154>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:154](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:154)

UNIVERSITE DE GENEVE
MEDECINE

FACULTE DE

Section de Médecine Clinique
Département de Pédiatrie
Clinique de Chirurgie pédiatrique
Département de Pathologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Claude LE COULTRE
et de la Dresse Laura RUBBIA-BRANDT, P.D.

**ATRESIE DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES :
REVUE DES CAS GENEVOIS SUR 12 ANS**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Céline BATTAGLIN

de

St Gall

Thèse n°10282

Genève

2002

REMERCIEMENTS

J'adresse mes plus vifs et sincères remerciements à Madame le Professeur Claude LE COULTRE qui m'a proposé ce travail. Elle m'a dirigée dans son élaboration, avec un dynamisme et soutien admirable.

Merci également à la Doctoresse Laura RUBBIA-BRANDT P.D., du département de pathologie, pour son aide dans l'accomplissement du chapitre histologie et de son illustration. Enfin, je tiens à remercier Monsieur le Professeur Dominique BELLI pour son enseignement et l'intérêt qu'il a su me transmettre pour ce sujet.

Toute ma reconnaissance va bien-sûr à ma famille et à Alain pour leur soutien et leur aide permanente.

RESUME

Introduction : L'atrésie des voies biliaires est une affection congénitale rare touchant un enfant sur 8'000 à 12'000.

Reconnue depuis le début du siècle, cette affection n'est traitable que depuis 1959 grâce à la découverte par le Dr Kasai d'une technique chirurgicale (la porto-entéro-anastomose). Cette correction chirurgicale permet de traiter plus d'un tiers des patients et d'amener un deuxième tiers vers la transplantation hépatique dans de meilleures conditions et beaucoup plus tardivement. Le succès de cette intervention dépend principalement de son diagnostic précoce et de son traitement avant l'âge de 60 jours de vie. Pour un tiers des patients l'échec du traitement impose une transplantation hépatique (TH) précoce.

Méthode : Revue des cas traités à Genève depuis 1989 jusqu'en 2001.

Résultats : Les enfants traités avant l'âge de 60 jours de vie ont une meilleure chance de succès par la chirurgie, un meilleur pronostic et qualité de vie. Malgré le petit nombre de cas, nos résultats sont comparables à ceux des plus grandes séries.

Conclusion : Cette affection, dont l'étiologie demeure inconnue, reste un problème majeur en pédiatrie et nécessite un diagnostic ainsi qu'une prise en charge chirurgicale rapide, dans un centre spécialisé, afin de garantir toutes les chances de succès. Traités avant l'âge de 60 jours de vie, les enfants ne nécessiteront pas de transplantation hépatique dans un tiers des cas ou alors beaucoup plus tard.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction

II. Historique

III. Etiologies

- a) Infectieuse**
- b) Toxique**
- c) Morphogénétique**
- d) Inflammatoire**
- e) Vasculaire**

IV. Types d'atrésie

V. Histologie

VI. Approche diagnostique

VII. Traitement

VIII. Complications

IX. Matériel et méthodes

X. Résultats

XI. Discussion

XII. Conclusion

XIII. Bibliographie

ATRESIE DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES : **REVUE DES CAS GENEVOIS SUR 12 ANS**

I. INTRODUCTION :

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une malformation congénitale résultant d'un processus inflammatoire, destructeur et sclérosant, affectant les voies intra et extra-hépatiques. Ce processus mène à la fibrose et à l'oblitération des canaux biliaires, avec comme conséquence, le développement d'une cholestase, puis d'une cirrhose hépatique. Sans correction chirurgicale, la mort est inéluctable, survenant dans les 19 premiers mois de vie (^{1,2}), liée au développement d'une insuffisance hépatocellulaire et d'une hypertension portale.

Cette maladie congénitale, dont l'étiologie reste incertaine, touche 1 sur 8000 à 12'000 nouveau-nés vivants. Elle existe sous deux formes cliniques : la première fœtale, associée dans 10 à 25 % des cas à un syndrome polymalformatif (^{3,4,5,6,7,126}), et la deuxième périnatale, sans malformation associée et d'évolution plus lente (⁸).

Répandue de manière égale dans le monde entier, avec un sexe ratio féminin prédominant de 1,4 : 1 (⁹), l'AVB reste l'indication la plus fréquente à la transplantation hépatique (TH) chez les enfants (¹⁰). On note dans certaines études une incidence différente selon les races (^{9,104}).

But de l'étude :

Revue de la série de cas d'enfants atteints d'une atrésie des voies biliaires traités à Genève sur 12 ans, de 1989 à 2001, correspondant au début du programme de transplantation hépatique du service de chirurgie pédiatrique de Genève.

II. HISTORIQUE : (10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,130)

La première description de cas d'enfants semblant être atteints d'une atresie des voies biliaires date du XIXème siècle, avec Home en 1813, puis Burns en 1817 (13), et Cursham en 1840.

Thomson en 1892, dans une série de 50 cas, décrit la nature inflammatoire des lésions menant à la mort par hémorragie dans les premiers mois de vie. Cette série sera suivie de celle de Benecke en 1907, étendant la revue à 74 cas.

En 1914, Holmes (14) analysa 120 cas, mettant en évidence la fréquence de cette maladie, que l'on supposait jusqu'alors extrêmement rare et fût le premier à en distinguer deux types : un corrigible et l'autre non, la différence étant établie sur l'absence ou la présence d'un reliquat biliaire perméable. Ce reliquat drainant la bile, peut alors être anastomosé au grêle.

Plusieurs types d'anomalies sont notées, des mineures comprenant l'atresie du canal cystique (très fréquente), un double canal cholédoque, une malposition de la vésicule associée à d'autres anomalies des voies biliaires, et des kystes du cholédoque. Les anomalies majeures comprennent une atresie ou une oblitération complète de la voie biliaire ou de l'un des canaux biliaires, anomalies dites non corrigibles jusqu'en 1959. Ces différents types d'atresie ont été scrupuleusement répertoriés, puis redessinés en un glossaire exhaustif (figure 1).

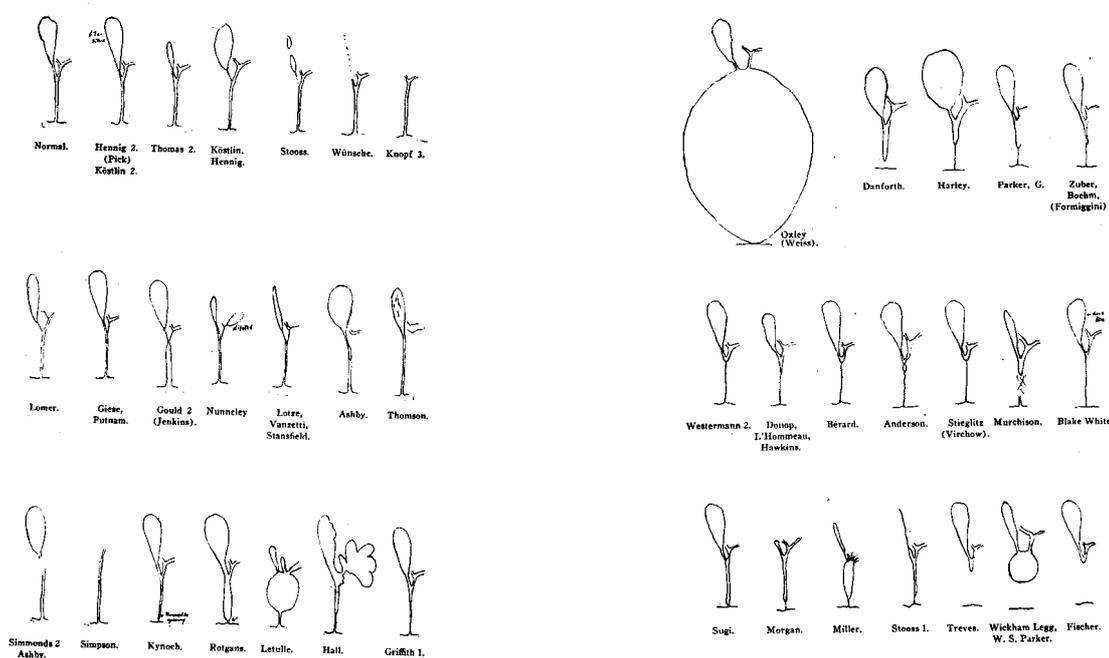


Figure 1 : Différent type d'atresies selon Holmes. (14)

Dans 16 % des cas, les canaux cystique et hépatique sont normaux et communiquent, permettant le rétablissement d'un flux biliaire par une anastomose avec le système digestif. Plusieurs étiologies sont à cette époque évoquées:

- la syphilis congénitale,
- une malformation congénitale,
- la conséquence d'une péritonite fœtale,
- ou encore un processus catarrhal des canaux biliaires seuls.

En 1892, Thomson, extrêmement surpris par la diversité des lésions, conclut à une malformation congénitale dans la plupart des cas. Il pense que l'atteinte est progressive, débutant durant la vie intra-utérine et se poursuivant après la naissance pour conduire à une oblitération complète, suivie de la mort par altération de la fonction hépatique.

Benecke, lui, pense que le processus débute à la papille de Vater pour remonter en intra-hépatique. Selon lui, tout enfant de plus de 2 semaines de vie, présentant un ictère en l'absence de sepsis ou de syphilis, devrait bénéficier d'une laparotomie, afin d'explorer les voies biliaires. Il reste ainsi le premier à avoir décrit la possibilité d'une cure chirurgicale, possible dans 16 % des cas, en anastomosant les voies biliaires perméables restantes au duodénum. Si cette opération ne peut se faire dans le même temps opératoire (mauvais état général, nutritionnel, etc.), il propose d'abord une dérivation externe, puis une anastomose dans un deuxième temps, malgré les complications infectieuses que cela comporte.

Ce n'est que 15 ans plus tard, en 1928, que Ladd ⁽¹⁵⁾ décrit les 8 premières anastomoses bilio-entériques (cholécysto-duodénostomie et cholécysto-gastrostomie), dont 6 seront réussies sur un total de 11 cas d'atrésie des voies biliaires de type corrigible. Les premières recommandations de Ladd datent de 1935 ⁽¹⁶⁾ où il propose de procéder à l'exploration chirurgicale avant le 4^{ème} mois de vie, évitant ainsi les complications fatales liées à la cirrhose hépatique.

La technique opératoire sera redéfinie en détail en 1940 par Ladd et Gross ⁽¹⁷⁾, recommandant une anastomose muco-muqueuse, sans sténose, estimant inutile de confectionner une valve. Leur taux de réussite est de 60 % (10/15) à 19 ans, avec cependant plusieurs épisodes de cholangites chez un patient traité par cholécysto-duodénostomie par interposition d'un bouton de Murphy. Cette intervention ne peut être réalisée que si la vésicule reçoit la bile d'un canal hépatique perméable (atrésie distale).

Gross décrira par la suite une série de 146 cas, dont 27 corrigibles où seuls 12 survécurent. Sur les 119 cas non opérables, tous mourront dans un tableau d'insuffisance hépatique terminale.

Cette série d'échecs mènera les chirurgiens de l'époque à tenter diverses opérations : Longmire en 1948, réséqua le lobe hépatique gauche et anastomosa un canal biliaire intrahépatique au jéjunum ⁽¹⁸⁾(figure 2), Sterling en 1963 ⁽²¹⁾ tenta de rétablir le flux biliaire à l'aide de tubes externes et Fonkalsrud ⁽²²⁾ anastomosa les canaux lymphatiques au grêle par une hépatico-lympho-jéjunostomie (figure 3). Tous ces essais ont échoué.

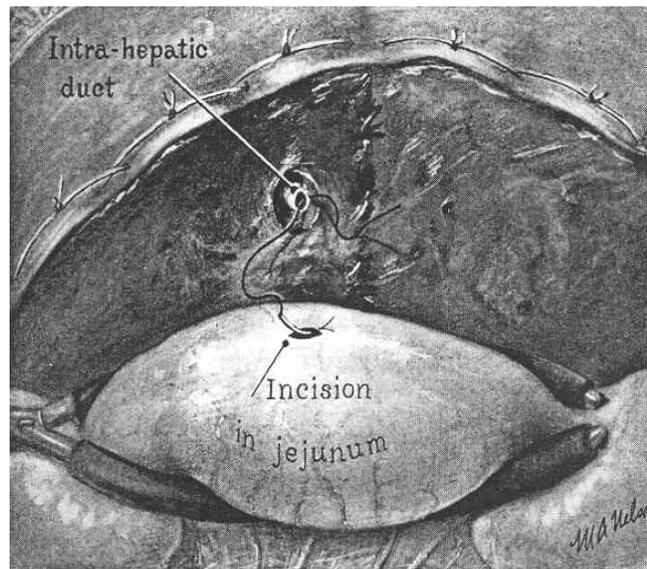


Figure 2: Opération de Longmire: Résection hépatique gauche et anastomose d'un canal biliaire intrahépatique au jéjunum.(18)

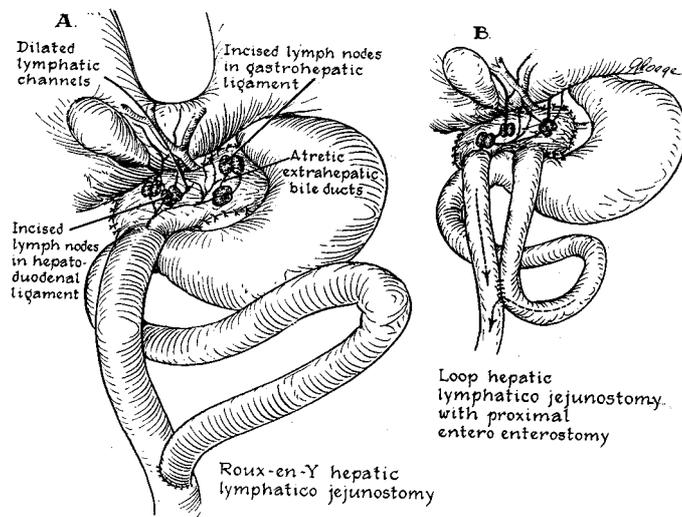


Figure 3: Opération de Fonkalsrud: Hépatico-lympho-jéjunostomie (22)

Parallèlement, aux Etats-Unis, puis au Japon, Kasai étudia la pathologie de l'atrésie des voies biliaires. Il conclut que le processus inflammatoire et destructeur touchant les voies biliaires extra-hépatiques remontait vers le hile hépatique, induisant parallèlement une diminution de la prolifération ductulaire au hile. De-là, il conclut qu'une anastomose rapide entre une structure digestive et la plaque hilaire, contenant des canaux biliaires intra-hépatiques encore perméables, permettrait de rétablir le flux. Cette opération, communément appelée l'opération de Kasai est une porto-entéro-anastomose (porto pour plaque hépatique ou porta hepatitis).



Professeur Morio KASAI en 1986 (95)

手術手技

手術 X 冊 : 9

先天性胆道閉塞症の“所謂手術不能”例に対する
新手術々式——肝門部・腸吻合術

東北大学前外科教授 (権威) 重次教授)

葛 西 泰 夫
鈴 本 宗 三

先天性胆道閉塞症は珍しい疾患ではあるが稀
有と云うべきものでなく、多くの症例が治療不
能として放置されていたものと考えられ、近年
乳児外科が注目される様になると共に本症の手
術報告例も増加している。然し報告例の大半は
開腹時に吻合可能な上部胆管を見出し得ず手術
不能として試験開腹術に終っており、此の点が
本症に対する手術が余り施行されぬ所以でもあ
った。

本症は胆汁流の何処かに先天性閉塞を有し胆
汁の腸内流出が妨げられているものであるが、
解剖的異常の形態は多様多様で細かに分類すべ
ば極めて多数の型に分けられる。然し著者は外
科的治療の立場から次の3型に大別する事を提
唱した¹⁾²⁾。即ちI型総胆管閉塞 (乳頭部閉塞
を含む)、II型肝管閉塞、III型肝門部肝管閉塞又
は全肝外胆管欠損である。I型は総胆管・腸吻
合術により、II型は肝管・腸吻合術によつて胆
汁の腸内流入路を形成する事が出来るが、III型
は肝門部の探索によつても吻合可能な上部胆管
を見出し得ないもので、解剖学的に手術不能な
症例とされて来た。

我々の経験例 25 例中手術又は解剖によつて
閉塞箇所を確め得た 25 例ではI型 4 例、II型
4 例、III型 17 例で、70% が所謂手術不能例で
あった。欧米の報告例及び前に著者等が集計し
た本邦例の合計 610 例について見ても解剖学的
に手術可能と云われる症例は 132 例 21.6% に

過ぎない(第1表)。しかも閉塞部位は現在手術
能に知る方法がないので、本症々例の 70~80%
は手術を施行しても試験開腹術に終つていたの
である。

然し所謂手術不能例に対する外科的試みが金
くなくつたわけではない。Longmire³⁾ は肝左
葉の部分切除を行い切線面に肝内肝管を求めこ
れと腸を吻合する方法を2例の本症患者に施行
し、術後数日間の黄疸色を見ていたが、その後
は灰白便となり短時間の内に死亡している。本
法は成人の後天性胆管閉塞に対する手術法とし
ての価値を有するものであるが、本症の所謂手
術不能例では吻合可能な肝内肝管を発見出来る

第1表の1)2) 先天性胆道閉塞症における
解剖手術可能例の総数

報 告 者	症例 数	手術可 能例数	頻度 (%)
Holmes (1916)	145	23	16%
Donovan (1937)	11	1	9
Amberg and Zsching (1944)	18	0	0
Gray et al (1948)	13	2	15
Leyva and Madigan (1948)	18	9	50
Strauss (1951)	49	17	35
Gerrish and Cole (1951)	25	1	4
Moore (1952)	31	8	26
Gross (1953)	146	27	18
Held (1953)	27	10	37
Koop (1954)	59	4	12
葛西 (本邦統計) (1957)	88	30	34
計	610	132	21.6

(1) — 733 —

Figure 4: 1^{ère} publication en japonais en 1959 (130)

Cette technique fût décrite au Japon en 1959 ⁽¹³⁰⁾ (figure 4), mais n'atteindra l'Europe que 4 ans plus tard, en 1963 en Allemagne, puis en 1968 aux Etats-Unis ⁽²³⁾. Kasai y apporta en 1963 une modification en avançant la dissection du hile hépatique jusqu'à la bifurcation porte. Cette opération permettait de rétablir un flux biliaire dans 45 à 80 % des cas selon les séries. Totalemment acceptée au Japon, cette technique mettra plusieurs années à entrer dans les mœurs et à être acceptée par les pays européens.⁽¹²⁹⁾

Son succès dépend fortement de l'âge au moment du diagnostic et de l'opération, celui-ci ne devant pas dépasser 60 jours, afin d'obtenir un taux de succès de plus de 80 % (contre 20 à 35 % en cas de chirurgie retardée) ^(24,13,25,19,26).

Si l'hypertension portale est présente au moment du Kasai elle peut régresser ⁽¹⁹⁾.

Depuis 1963, une autre voie thérapeutique s'est peu à peu développée grâce à Starzl (²⁷.^{28,29}): la transplantation hépatique orthotopique, reconnue actuellement comme étant la thérapeutique de choix après échec d'une porto-entéro-anastomose. Les premiers résultats désastreux ont mené à une interruption des transplantations hépatiques. Dès 1980 la transplantation a vu un essor extraordinaire, grâce à la découverte de la Ciclosporine. Actuellement l'espérance de vie chez l'enfant après transplantation atteint pratiquement 90%.

III. **ETIOLOGIES** : (30,31,32,33,11,20,34)

L'atrésie des voies biliaires reste encore un processus inexpliqué, débutant durant la vie fœtale et dont l'origine est multifactorielle.

Au XIXème siècle, les auteurs pensaient relier cette affection à la syphilis congénitale, idée rapidement abandonnée par Thomson et Benecke.

Thomson fût le premier en 1892 à décrire cette maladie comme une malformation congénitale impliquant un processus inflammatoire, progressif et menant à l'oblitération d'une partie des voies biliaires.

Benecke, quant à lui, attribuait ce processus à un « Abschnurungsprozess », sorte de défaut de séparation entre le duodénum et le foie (fait d'une torsion, d'une traction ou d'un étirement), menant à une surproduction d'épithélium au niveau de la papille de Vater, induisant une obstruction, ou un processus inflammatoire au départ de la papille, remontant jusqu'au hile hépatique.

Ippö, en 1913, décrit une non recanalisation des voies biliaires, celles-ci passant normalement par une étape obstructive durant la vie fœtale et se reperméabilisant plus tard, idée reprise également par Böhm.

Un processus secondaire à la cirrhose hépatique fût évoqué par Rolleston en 1901, théorie largement controversée par toutes les études préalables. La relation de cause à effet étant en fait inverse. (Leannec 1897, Harley 1898)

Holmes proposa dans son article une étiologie multifactorielle, avec à la base une malformation des voies biliaires plus ou moins sévère, s'aggravant en postnatal sous l'influence d'un facteur inconnu. (14)

Les théories avancées à l'heure actuelle sur la pathogenèse de l'atrésie des voies biliaires n'ont guère changé depuis 20 ans. Plusieurs théories ont largement été investiguées :

- a) une infection virale occulte;
- b) une exposition à des substances toxiques;
- c) un défaut de morphogenèse;
- d) une réponse inflammatoire ou immune anormale;
- e) une atteinte vasculaire.

a) **Infectieuse** :

Plusieurs agents viraux ont été mis en évidence notamment le Reovirus de type 3, les Rotavirus de groupes A et C, ainsi que le CMV.

1. **Reovirus de type 3**

(35,36,37,43)

Sérologiquement mis en évidence dans plusieurs cas d'atrésie des voies biliaires, des particules virales ont même été retrouvées dans le hile hépatique d'un enfant.

Ce virus est également connu pour provoquer des cholangiopathies oblitérantes sur les souris.⁽⁴³⁾

Cependant, d'autres études contredisent les premières, car elles n'ont pas pu mettre en évidence de relation entre l'atrésie des voies biliaires et une infection à Reovirus de type 3^(38,39).

Récemment, une étude a pu apporter de nouvelles preuves de la présence d'infection par Reovirus chez des patients atteints d'atrésie des voies biliaires et de kyste du cholédoque. En effet, la présence de RNA de Reovirus a été montrée dans 55 % des cas d'atrésie des voies biliaires et 78 % des cas avec un kyste du cholédoque^(40,41).

2. Rotavirus des groupes A et C

Le deuxième agent viral mis en cause est le Rotavirus du groupe A, qui induit également une obstruction biliaire extra-hépatique chez les souris⁽⁴²⁾. Les mêmes auteurs ont également mis en évidence la présence de séquence virale du groupe C de Rotavirus, chez des patients ayant une atrésie des voies biliaires⁽⁴³⁾.

3. CMV

Il existe aussi quelques rapports sur le CMV, également trouvé chez des enfants atteints d'hépatite néonatale.

b) Exposition à des substances toxiques :

Strickland en 1982⁽⁴⁴⁾ révéla dans une étude épidémiologique menée au Nord du Texas entre 1972 et 1980, une incidence plus élevée d'atrésie des voies biliaires durant les mois d'août, septembre et octobre, ainsi que dans les régions rurales.

Ces incidences différentes tentent de suggérer l'existence de facteurs environnementaux dans l'étiologie des pathologies obstructives des voies biliaires, comme une déficience en substances essentielles, un agent infectieux ou encore la présence d'une substance toxique.

L'auteur retient particulièrement la possibilité d'un agent toxique utilisé par les agriculteurs entre les mois de mars et juin, correspondant à la période critique du développement des voies biliaires d'enfants naissant à la fin de l'été.

Cependant, malgré le regroupement naturel des cas et plusieurs études épidémiologiques effectuées^(44,46), aucune relation n'a pu être clairement établie entre l'exposition à un toxique ou l'ingestion maternelle d'une substance et l'apparition d'une atrésie des voies biliaires chez le nouveau-né.

c) Défaut de morphogénèse :^(45,46,64,30)

Desmet⁽⁶⁴⁾ est le premier à avoir étudié le développement histologique des canaux biliaires et a décrit la présence de malformations de la plaque ductale pouvant être le point de départ de nombreuses pathologies biliaires (AVB, paucité, Caroli). Ces malformations de la plaque ductale sont le fait d'un arrêt du développement avec absence de remodelage ou remodelage incomplet de la plaque.

Selon lui les canaux biliaires proviennent des hépatocytes, par transformation (métaplasie) des cellules mésenchymateuses périportales en cellules bordantes des canaux biliaires. Ainsi, les cellules primitives présumées se différencient en une couche unicellulaire, puis couche bi-cellulaire, se remodelant progressivement pour former un canal avec lumière centrale, entre la 11 et la 13^{ème} semaine de vie fœtale (Figure 5). (⁴⁷)

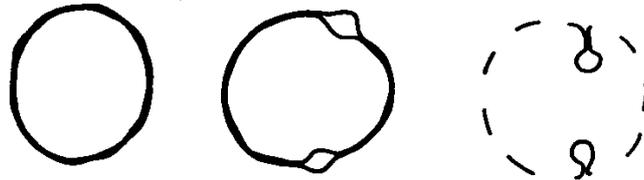


Figure 5 : Remodelage de la plaque ductale (64)

Selon lui, l'atrésie des voies biliaires résulterait de l'arrêt du processus de remodelage, de sorte qu'aucune lumière ne se forme.

Tan et Al (⁴⁸), par contre, démontrèrent que le développement normal des voies biliaires se fait sans étape dite solide (seul sans lumen).

Selon eux, les canaux biliaires dérivent de la plaque ductale, où un important processus de remodelage a lieu entre la 12^{ème} et la 13^{ème} semaine de gestation, menant à l'apparition de larges canaux biliaires entourés d'un épithélium épais dont la continuité centrale (lumen) avec l'arbre biliaire extra-hépatique est présent durant toute la grossesse.

Dans les cas d'atrésie des voies biliaires, l'épithélium biliaire entourant les canaux fibrosés présente une grande similarité avec celui du premier trimestre de gestation. Ainsi, l'atrésie des voies biliaires serait la conséquence d'une absence de remodelage, avec la persistance de canaux biliaires fœtaux entourés d'un épithélium très fin. La sécrétion massive de bile à la naissance induirait ainsi une forte inflammation ayant comme conséquence l'oblitération du canal biliaire.

Afin d'étayer la théorie génétique, Yokoyama (⁴⁹) en 1993 créa un modèle murin transgénique, appelé *inv* mice (*inv* pour inversion embryonic turning) présentant un situs inversus dans 100% des cas accompagné d'un ictère et suivi de leur décès précoce.

En 1999, Mazziotti (⁵⁰), étudia la pathogénèse de l'ictère chez les souris *inv*, et démontra la présence d'une cholestase à bilirubine conjuguée, suite à une obstruction biliaire extrahépatique, mais sans inflammation.

Ces résultats suggèrent, connaissant la fréquence des malformations associées, la possibilité d'altérations identiques chez l'humain (⁵¹), mais aucune mutation n'a été jusqu'ici mise en évidence chez l'homme.

Le rôle de l'épithélium biliaire dans la pathogénèse des maladies des canaux biliaires commence tout juste à être dévoilé. L'idée émergente est que les

cholangiocytes sont des participants actifs lors du développement de cholangiopathies. Soit déterminé génétiquement, soit sous l'influence de médiateurs inflammatoires, l'épithélium va répondre par une apoptose ou mort cellulaire et une activation des mitoses, produisant des médiateurs capables de communiquer par un mode paracrine avec les cellules environnantes (inflammatoires).^(59,52)

Ainsi, la prolifération ductulaire semble elle-même n'être pas seulement la conséquence d'une obstruction, mais également celle d'un processus intrinsèque indépendant du système biliaire associé à l'atrésie biliaire ⁽⁵²⁾.

d) Réponse inflammatoire ou auto-immune anormale ⁽⁵³⁾ :

Les dommages immunologiques des canaux biliaires sont bien connus dans les pathologies adultes comme la cholangite sclérosante et la cirrhose biliaire primitive. Ces lésions sont caractérisées par l'expression augmentée sur l'épithélium biliaire d'antigènes d'histocompatibilité et l'apparition d'un infiltrat de lymphocytes T actifs ^(54,55).

Ce processus est dirigé et entretenu par l'expression de certains récepteurs et de leur ligand correspondant, par exemple ICAM et LFA-1, VCAM et E selectin (ELAM). De plus, les cellules endothéliales des canaux biliaires et les hépatocytes deviennent de meilleures cibles immunologiques par l'expression aberrante d'antigènes de MHC classe 2 à leur surface.

Dillon, en premier, identifia des différences immuno-histochimiques dans l'expression des ICAM et VCAM chez les patients atteints d'atrésies des voies biliaires, comparées aux autres types de cholestase néonatale ^(53,56).

Plus tard, Broomé ⁽⁵⁷⁾ identifia un infiltrat CD4 prédominant dans les cas d'atrésie des voies biliaires.

Davenport rapporte également un important infiltrat de CD56 et natural killer en cas d'atrésies des voies biliaires.⁽⁵³⁾

Tous ces auteurs suggèrent que le mécanisme entraînant les dommages biliaires incluent l'adhésion de lymphocytes et l'activation de cellules T cytotoxiques à l'épithélium biliaire.

Urushihara ⁽⁵⁸⁾ révèle une augmentation de IL-18 (cytokine pro-inflammatoire activant l'interféron gamma et induisant l'expression d'ICAM/1 menant à l'apoptose hépatocytaire). Celle-ci est relâchée par les cellules de Kupffer, jouant elles-mêmes un rôle important dans la pathogenèse de l'inflammation et la fibrose des voies biliaires.

Certains marqueurs immuno-histochimiques pourraient même définir le pronostic, comme le décrit Kobayashi ⁽⁵⁴⁾, comme les marqueurs CD68 sur les macrophages et le HLA-DR. En effet, les cellules de Kupffer et les macrophages hépatiques relâchent les cytokines nécessaires à activer les cellules étoilées, causant la fibrose et augmentant la synthèse du collagène (type I et IV)^(58,59).

e) **L'origine vasculaire :**

Plusieurs modèles expérimentaux ont tenté de prouver l'existence d'une ischémie in utero. Mais ces expériences n'ont pu induire que des atrésies de type corrigible.

De nombreuses anomalies vasculaires, veineuses, porte ou artérielles sont pourtant associées à l'atrésie des voies biliaires, mais sans rôle dans leur pathogenèse.

IV. TYPES D'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES :

L'atrésie des voies biliaires peut être accompagnée dans 10 à 25 % des cas (^{4,60}) de malformations, dont les plus fréquentes sont regroupées sous le nom de syndrome de polysplénie (SPS). Le SPS est plus communément décrit en association avec des malformations cardiaques ou digestives (⁶).

C'est en 1929 que Helwig décrit la première association de malformations avec une atrésie des voies biliaires. Plus tard, en 1974, Chandra (⁴) présentera 5 cas et détaillera les différents composants de ce syndrome, comprenant :

- une polysplénie, à laquelle sera ajoutée une asplénie ou double rate par Davenport (³) ;
- une absence de veine cave inférieure, avec continuité par une veine azygos ;
- une veine porte préduodénale ;
- une anomalie de la vascularisation artérielle hépatique (provenant directement du tronc cœliaque) ;
- un situs inversus ;
- une malrotation digestive ;
- un poumon droit bilobé ou levo-isomérisme pulmonaire en cas d'asplénie.

La fréquence d'au moins trois des différents composants varie entre 8 et 27 % selon les séries (^{61,5,6,62,63,7,60,3}), avec une prédominance féminine nette (^{5,60,3}).

30 % des enfants avec une atrésie des voies biliaires et une SPS peuvent présenter des anomalies cardiaques (communication interauriculaire, CIV, défaut septal, sténose pulmonaire, coarctation de l'aorte, hypoplasie du ventricule gauche) (³), à rechercher dans tous les cas.

A noter également la présence de pancréas annulaire (^{3,4}), de malformations rénales (⁴) de syndrome de Kartagener (³) et d'atrésie œsophagienne ou digestive (^{4,6}).

Analysant les différentes phases critiques dans l'organogenèse de chaque organe atteint, ce syndrome semble provenir d'un incident se situant autour de la 5^{ème} semaine de gestation (^{3,4}).

La possibilité d'un facteur génétique est également possible, appuyant ainsi l'une des multiples théories étiologiques de l'atrésie des voies biliaires.

Dès lors, il est communément décrit deux types d'atrésie des voies biliaires :

1. Le type syndromique dit foetal, est caractérisé par une cholestase rapide, sans épisode anictérique, après un ictère physiologique du nouveau-né. L'absence de reliquat biliaire au niveau des voies biliaires extra-hépatiques (ligament hépato-duodénal) et la présence d'anomalies de la latéralisation sont associées.

Approximativement, 15 à 20 % des enfants présentant une atrésie des voies biliaires ont des anomalies de situs et de latéralisation.

2. Le type périnatal est caractérisé par une histoire plus longue, la présence d'intervalles anictériques, de selles colorées et par l'absence d'anomalies congénitales associées. Les études récentes ont mis en évidence la présence d'infections à Rétrovirus chez certains de ces patients (^{40, 64}).

Pendant longtemps, la présence d'une atrésie des voies biliaires de type syndromique était de mauvais pronostic, influençant le choix thérapeutique, avec une contre-indication à la transplantation hépatique. La porto-entéro-anastomose n'a jamais été contre-indiquée et l'on retrouve selon les auteurs des taux de survie très variables en présence d'un syndrome de polysplénie (^{3,60}).

Les premiers résultats des transplantations hépatiques chez les enfants avec un syndrome de polysplénie ont été fortement décourageants, induisant une attitude plus restrictive dans les indications (^{65,66}).

Actuellement, la présence d'un syndrome de polysplénie accompagné d'une atrésie des voies biliaires n'est plus une contre-indication et malgré les difficultés techniques opératoires (anastomose vasculaire modifiée (^{65,67})) la survie est égale entre les deux groupes.

L'atrésie des voies biliaires comprend plusieurs types en fonction de l'anatomie des voies biliaires extrahépatiques.

La classification suivante est habituellement proposée (figure 6):

- La perméabilité ou non de la vésicule et du canal cystique ;
- La perméabilité ou non du cholédoque
- La perméabilité ou non du canal hépatique commun ;
- La présence éventuelle d'un kyste sur le trajet des voies biliaires.

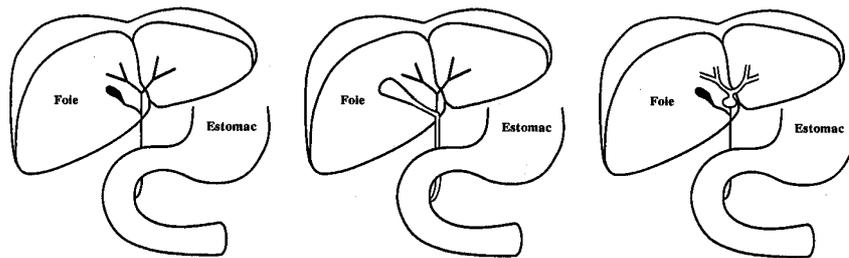


Figure 6 : Différent type d'AVB (131)

Ces différentes formes anatomiques peuvent se combiner, mais la forme la plus fréquente est l'atrésie complète. (^{130,132,136}) (figure 7)

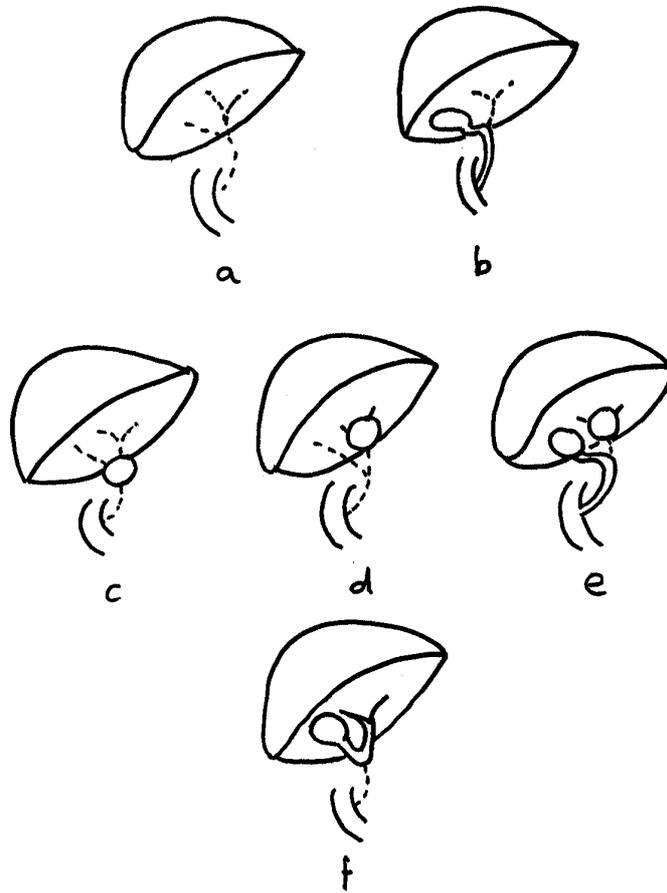


Figure 7: différentes formes anatomiques d'AVB (136)

- a: atrésie complète
- b: atrésie respectant la vésicule et le cholédoque
- c: atrésie complète avec kyste pédiculaire
- d: atrésie complète avec kyste hilaire
- e: atrésie respectant la vésicule et le cholédoque avec kyste hilaire
- f: atrésie du cholédoque

V. HISTOLOGIE : ^(30,67,68,9)

L'atrésie des voies biliaires est un processus dynamique de destruction inflammatoire progressive des canaux biliaires extra-hépatiques, puis intra-hépatiques ⁽⁶⁷⁾ (*photo n°1, 2,3,4*). Les lésions précoces sont une inflammation du cancal biliaire (*photos n°1,2 et 3*), accompagné de nécrose (*photo n°2*), suivie d'une fibrose progressive (*photos n°2 et 4* au trichrome de Masson où le tissu fibrotique est en bleu), induisant le comblement de la lumière (*photo n°2*). L'étape finale est une cicatrice fibreuse d'une structure tubulaire épithéliale appelée la corde fibreuse (*photo n° 4*) ^(9,68).

Cette obstruction biliaire extra-hépatique aura pour conséquences au niveau du foie en amont:

- 1) Une réaction ductulaire ; (*photo n° 5*)
- 2) Une stase biliaire; (*photos n° 8 et 9*)
- 3) Une fibrose hépatique. (*photos n°5 et 6*)

Durant les 4 premières semaines de vie, les lésions intra-hépatiques sont non spécifiques, avec une stase biliaire sous forme de dépôt de bilirubine dans les hépatocytes et intercellulaire (*photo n°8*). Des cellules géantes peuvent être retrouvées, mais en petit nombre et sans "hydropic swelling" (ballonisation hydroptique : *photo n°8*). Ces lésions ne sont pas pathognomoniques et peuvent être retrouvées dans les hépatites néonatales par exemple.

Progressivement l'œdème portal et la prolifération ductulaire apparaissent, ainsi que l'accumulation d'un infiltrat lymphocytaire dans les régions portales et polymorphonucléaires entre les canaux biliaires (*photo n°5*). La réaction ductulaire résulte d'une multiplication des canaux existants et d'une métaplasie ductulaire des sinus hépatocytaires. L'augmentation de la prolifération ductulaire est associée à une fibrose progressive périductulaire (*photo n°5*) et bientôt suivie d'une accumulation de concrétion biliaire dans la lumière biliaire (stase biliaire : *photo n°9*). Cette prolifération ductulaire est l'un des signes les plus pathognomoniques de l'atrésie des voies biliaires ⁽⁶⁹⁾, mais cette réaction n'est pas précoce et n'apparaît qu'après 6 semaines de vie.

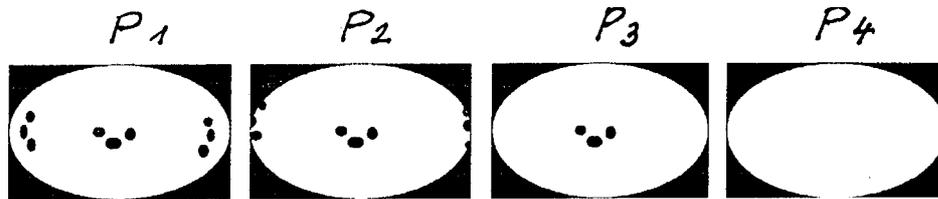
Après la cholestase, la fibrose portale progresse menant à une cirrhose biliaire. Si l'obstruction biliaire n'est pas levée (par une porto-entéro-anastomose), les lésions progressent avec apparition de nodules de régénération et fibrose septale, définissant une cirrhose biliaire secondaire (*photo n°6*).

En plus des 3 phénomènes lésionnels de base (stase biliaire, prolifération ductulaire et fibrose), un certain nombre de changements dégénératifs peut apparaître dans les canaux biliaires sous forme d'irrégularité de l'épithélium bordant (vacuolisation, pycnose, atrophie, infiltration de cellules inflammatoires).

Un épaississement progressif de la membrane basale survient, souvent associé à une fibrose périductulaire, menant progressivement à une atrophie, voire à une disparition de l'épithélium biliaire, puis à une ductopénie.

ANATOMIE :

L'anatomie de la plaque hilare en définit 4 types ⁽⁸⁵⁾ selon Schweizer et jusqu'à 6 types selon Tan ⁽⁴⁸⁾ :



- le type 1 comprend une répartition normale des canaux biliaires en 3 zones centrales et 2 latérales ;
- le type 2 comprend des canaux biliaires latéraux très petits;
- le type 3 ne comprend plus de canaux biliaires latéraux;
- le type 4 ne comprend ni canaux latéraux, ni centraux.

La répartition des canaux biliaires, leur nombre et leur diamètre au niveau de la plaque hilare dépendraient de l'âge à l'opération et seraient d'importants facteurs pronostics pour certains auteurs ^(89,70, 33,9,71,72,34,73,74,23,75,76). Ce facteur déjà cité par Kasai en 1968 ⁽²³⁾, est largement controversée par d'autres auteurs ^(77,78,79,30). Le degré de fibrose et la disparition des canaux biliaires sont également de mauvais facteurs pronostics ^(30,85). En effet, une étude en 1998 a démontré la relation entre le degré de fibrose intra-hépatique et l'âge à l'opération, celle-ci augmentant drastiquement à partir de la 7^{ème} semaine, suivie d'une diminution du taux de survie postopératoire ⁽⁸⁰⁾

Pour d'autres auteurs, les corrélations entre le diamètre, le nombre des canaux biliaires et la survie ne sont pas retrouvées ^(48,46,74,81,137,139), mais d'autres facteurs histologiques sont pris en compte :

- 1) Le degré d'inflammation hilare (inversement proportionnel à la survie ^(48,81): plus l'opération est difficile à réaliser, plus elle a de chance de succès. L'absence d'inflammation, est le signe d'une fibrose étendue et d'une oblitération complète, de mauvais pronostic)
- 2) Importance de la fibrose et de l'inflammation intra-hépatique ^(77,82,34,80);
- 3) La présence de cellules géantes, de nécrose focale et d'inflammation nodulaire ^(83,8).

Pour certains auteurs ^(34,74,81) il n'y a pas de relation linéaire entre l'histologie et l'âge opératoire. Ceci témoigne d'un processus fibrotique hétérogène et discontinu (non ascendant) avec participation active de l'épithélium biliaire au processus lésionnel ^(59,52,34). La preuve en est l'aggravation des lésions intra-hépatiques post porto-entéro-anastomose. Ceci suggère que la pathogénie de l'atrésie biliaire n'est pas uniquement faite d'obstructions biliaires ⁽³⁴⁾ (théorie controversée par Ohi ⁽⁸⁴⁾). Les canaux biliaires interlobulaires continuent de disparaître et la cirrhose se développe, malgré un drainage biliaire satisfaisant, témoin soit d'une obstruction persistante, de cholangites à répétition ou de la poursuite de l'atteinte initiale (par exemple virale).

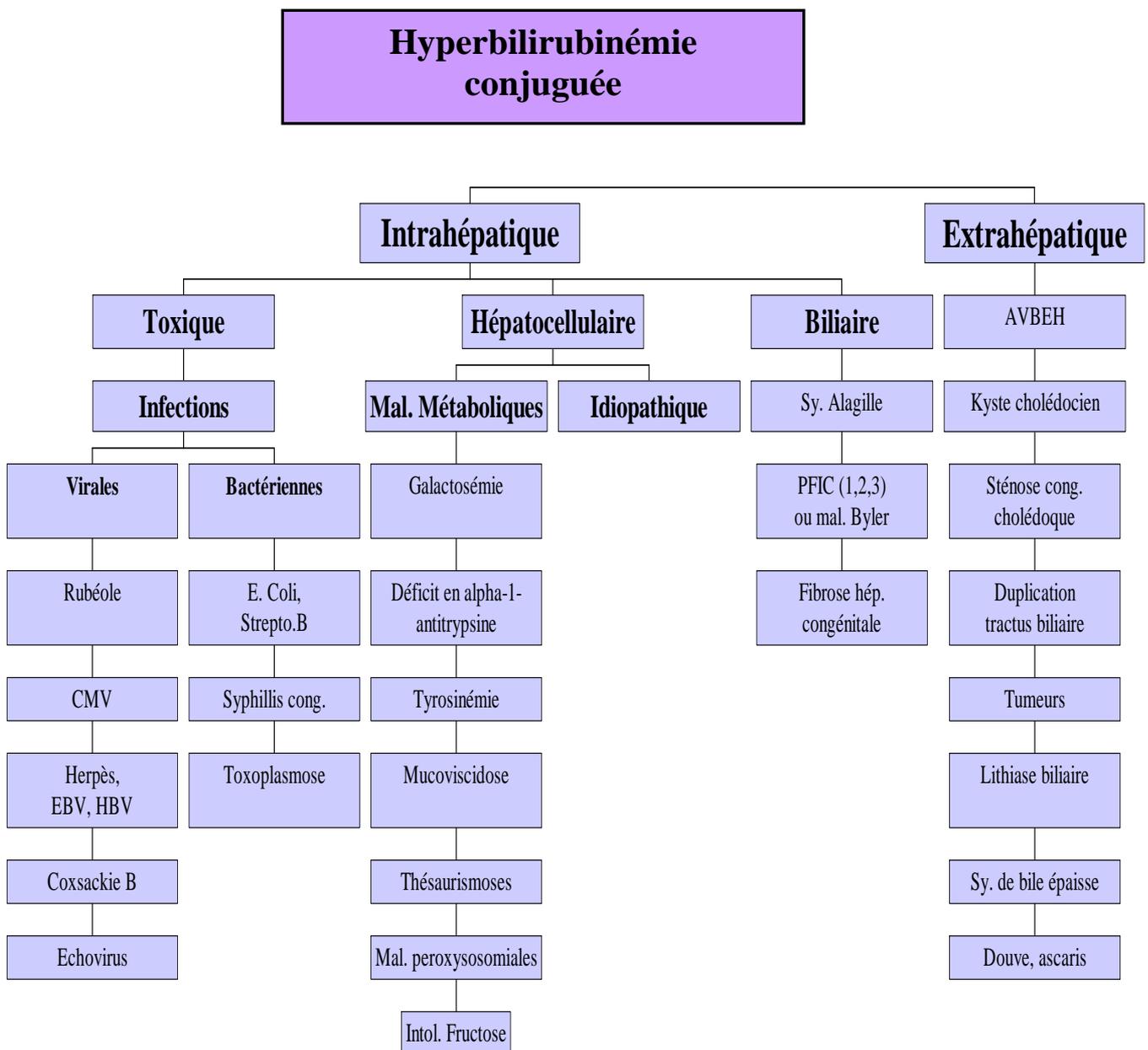
Une étude de histologie effectuée avant, pendant puis après une porto-entéro-anastomose et également post-transplantation, montrent que la disparition des canaux

bilaires interlobulaires dérive d'un processus obstructif imprévisible, pendant la cicatrisation post-porto-entéro-anastomose.

VI. APPROCHE DIAGNOSTIQUE :

Il n'existe pas de critère ou de moyen diagnostique prénatal, sauf à l'occasion de la découverte d'une image liquidienne sous-hépatique pouvant signer une atrésie de type kystique, d'une activité très basse de la gamma GT dans le liquide amniotique à la 18^{ème} semaine ou d'une activité élevée de la gamma GT dans le sang fœtal (^{89,85}).

Diagnostic différentiel des causes de cholestase néonatales :



Chez le nouveau-né et le nourrisson, le diagnostic d'atrésie des voies biliaires doit être évoqué devant toute persistance d'un ictère après le 10^{ème} jour de vie, signant une cholestase, dont le diagnostic est une urgence. Tout doit alors être mis en œuvre pour un diagnostic rapide, avant l'âge d'un mois, de façon à optimiser les chances de succès opératoire en cas d'AVB (^{25,24,86,87,88,131,128}).

Le diagnostic comprend plusieurs étapes :

- 1) La clinique : le nouveau-né présente un ictère accompagné d'une décoloration progressive des selles (retardée dans 15 % des cas) (⁸⁹), d'urines foncées, en rappelant que les urines chez un nouveau-né sont totalement incolores en temps normal. La présence d'une hépatomégalie ferme ou d'une splénomégalie, d'ascite et d'une circulation collatérale, reflets de l'hypertension portale, n'apparaissent que plus tard. Le nouveau-né est par ailleurs en bon état général, avec un poids de naissance normal, une prise pondérale croissante initialement, un examen neurologique, cardiaque et un faciès normaux.
- 2) Examens biologiques : hyperbilirubinémie conjuguée, avec augmentation de la phosphatase alcaline, de la gammaglutamyl-transférase et des transaminases, signant une cholestase dont l'origine reste multiple. Il n'existe pas de parallélisme entre l'importance de la cholestase et le degré d'hyperbilirubinémie. La fonction hépatique est, quant à elle, conservée (albumine, taux de prothrombine, facteurs de coagulation) durant les premières semaines.
- 3) Imagerie (^{131,132,135}) : l'échographie présente de nombreux pièges chez le nouveau-né et le nourrisson, car la voie biliaire principale normale n'est pas visible. Elle peut cependant apporter des arguments en faveur de l'affection, mais n'est pas suffisante au diagnostic. On peut montrer l'absence de vésicule biliaire, mais la présence d'une voie biliaire n'exclut en aucun cas le diagnostic, l'atrésie pouvant être limitée au canal hépatique. La recherche doit se porter sur les anomalies spléniques (polysplénie) et vasculaires (absence de veine cave inférieure), ainsi que digestives (situs inversus) parfois associées, pouvant renforcer la présomption de diagnostic.

La scintigraphie biliaire est souvent difficilement interprétable chez le nouveau-né et n'apporte pas d'éléments différents d'un simple examen attentif des selles. En effet la scintigraphie va indiquer s'il existe un passage de bile dans le tube digestif, tout comme l'examen des selles. Cependant le contraire n'est pas vrai, et l'absence de coloration des selles ne prouve en aucun cas la présence d'une AVB.

La cholangioIRM quant à elle, est encore en voie d'évaluation chez l'enfant.

- 4) La biopsie hépatique : est souvent très utile, afin d'exclure d'autres atteintes hépatiques ne requérant pas de chirurgie comme l'hépatite néonatale à cellules géantes. Assez souvent, en cas de forte suspicion d'AVB, la biopsie hépatique est effectuée au moment de l'exploration chirurgicale, qui débute toujours par une tentative de cholangiographie.
- 5) On peut encore citer l'ERCP (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique), pratiquée dans certains centres et la laparoscopie afin de visualiser la vésicule et

pratiquer éventuellement une cholangiographie. Ces techniques sont actuellement encore à l'étude.

Dans tous les cas il est indispensable de procéder aux examens nécessaires pour exclure une atteinte infectieuse (TORCH, syphilis, sepsis, Escherichia coli), métabolique (déficit en alpha-1-antitrypsine, mucoviscidose, tyrosinémie, fructosémie, galactosémie, hypothyroïdisme, maladies peroxysomiales et mitochondriales), ainsi que toute atteinte syndromique comme le syndrome d'Alagille (radio de thorax avec une vertèbre en papillon, échographie cardiaque avec une sténose de l'artère pulmonaire, ponction-biopsie de foie avec paucité des voies biliaires et examen ophtalmologique révélant un embryotoxon postérieur).

VII. TRAITEMENT : (91,85,92,26,23,69,93,94,73,72,2,84,95,96,75,97,23,21,22,90)

Comme précédemment décrit, la première correction chirurgicale d'AVB corrigible date de 1928 par Ladd (¹⁵). Après de nombreuses tentatives infructueuses (^{18,21,22,90,91,92,93,94,95,96,97}) pour les formes non corrigibles, Kasai et Suzuki développeront en 1959 l'hépto-porto-entérostomie (figure 8), transformant un certain nombre d'atrésies biliaires non corrigibles en corrigibles.

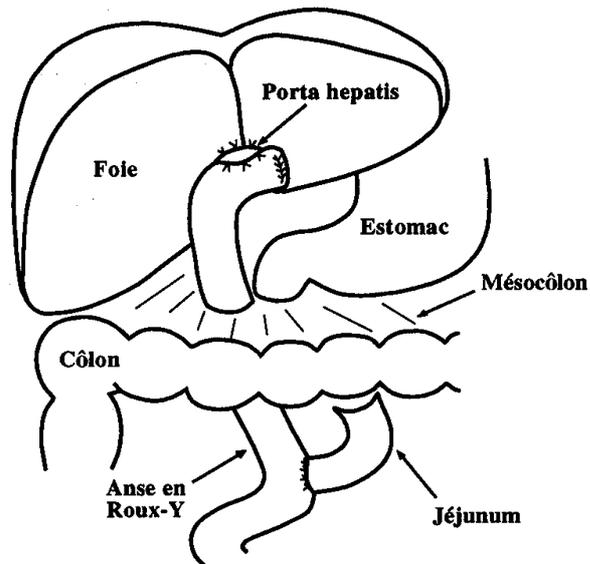


Figure 8 : Hépto-porto-entérostomie dite classique

La transplantation hépatique fût apportée comme nouvelle option thérapeutique par Starzl et al. en 1963 (²⁸). Les premières transplantations furent grevées d'une incidence de décès si importante que cette méthode ne fût pas reconnue comme thérapeutique. Ce n'est réellement qu'à partir de 1980 que la transplantation hépatique vit le jour, grâce à la découverte de la cyclosporine. A l'heure actuelle, les 2 options thérapeutiques, l'hépto-porto-entérostomie et la transplantation hépatique sont complémentaires et sont les éléments essentiels d'un traitement séquentiel de cette affection.

La technique chirurgicale dite classique est :

Incision bi-sous-costale.

Tentative de cholangiographie, en cas de présence d'une vésicule biliaire et de sa lumière, afin d'établir le site de l'obstruction.

Libération du lit vésiculaire, et dissection le long du canal cystique vers le cholédoque. Dissection de celui-ci à rétro, jusqu'au hile hépatique.

La plaque hépatique, se présentant souvent comme une masse fibreuse, doit être libérée des structures vasculaires adjacentes (artère hépatique et veine porte).

Poursuite de la dissection sur le plan postérieur de la veine porte, qui doit être écartée avec précaution, en évitant toute cautérisation pouvant détruire des canaux biliaires intrahépatiques.

Excision de la masse fibreuse en disséquant le plus latéralement possible et en profondeur, sans provoquer de saignement du parenchyme hépatique. Récemment les auteurs ont proposé une dissection allant plus loin latéralement avec semble-t-il davantage de succès (cf. ci-dessous). On peut alors évaluer l'écoulement biliaire en zone centrale mais également latéralement. Mise en place d'une compresse humide au hile hépatique, le temps de confectionner une anse jéjunale en roux-Y de 40 à 50 cm de long.

Anastomose termino-latérale à la plaque hilare en suturant la paroi jéjunale au tissu conjonctif périductulaire par points séparés.

Les complications majeures premières furent les épisodes de cholangites ascendantes et l'insuffisance hépatique, toutes deux reliées à la stagnation ou au reflux intestinal selon les auteurs de l'époque, raison pour laquelle des modifications seront apportées à l'opération première de Kasai (figure 9)⁽¹³⁶⁾.

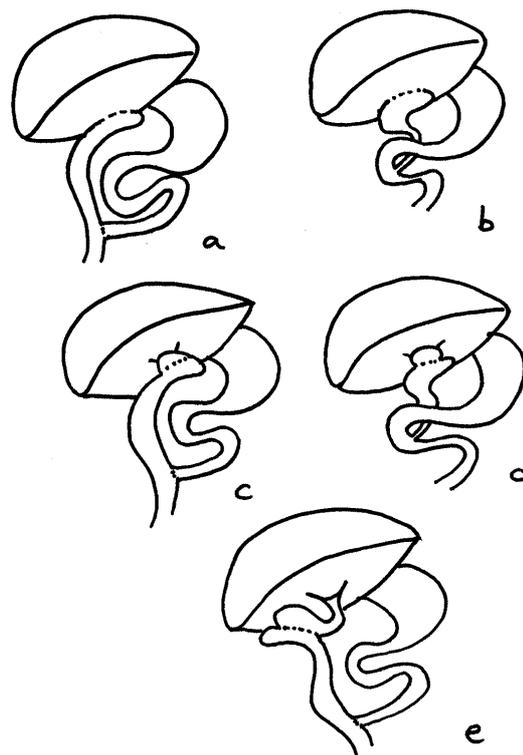


Figure 9 : Différentes options chirurgicales (136)

- a) hépatoportointérostomie
- b) hépatoportocholécystectomie
- c) anastomose kysto-jéjunale
- d) kystocholécystectomie

e) cholecystecto-jéjunostomie

En 1970, Suruga créa l'opération de Suruga type I, avec une double stomie cutanée, en plus de l'hépto-porto-entéro-anastomose. ⁽⁹⁶⁾

La microchirurgie apparue en 1972 et fût appliquée aux hépto-porto-entéro-anastomoses en 1977, sous forme d'une entérostomie sous-cutanée au pied distal du jéjunum appelé Suruga II. ^(98,96)(figure 10).

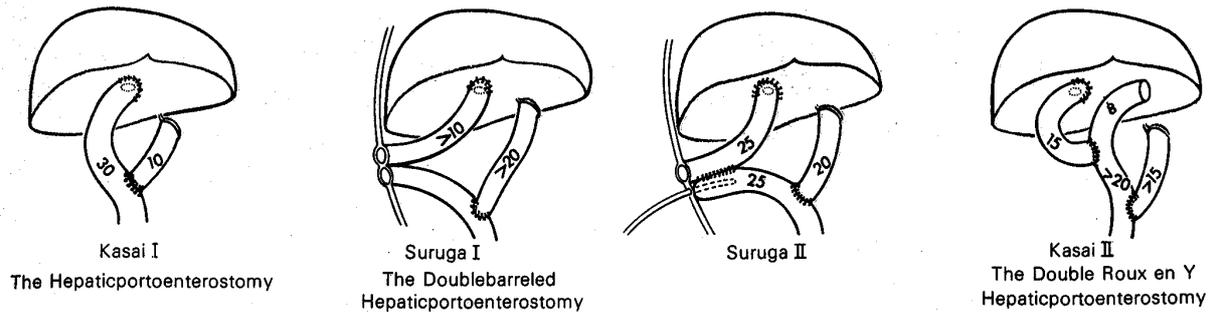


Figure 10: Différents types d'opérations (96)

En 1983, Kasai modifia son hépto-porto-anastomose en y additionnant une double anse en Y, dite Kasai II.

Les controverses ont été longues quant à la longueur de l'anse à monter. Certains auteurs pensent en effet que le flux ralenti par une anse trop longue prédispose aux cholangites, recommandant d'effectuer une anse très courte. D'autres ont prouvé que la juste longueur à adopter était de 40 cm, longueur habituellement appliquée ^(99,101).

Les techniques comportant une dérivation externe ont pour inconvénients de nécessiter une deuxième intervention pour leur fermeture et d'entraîner une spoliation biliaire et électrolytique ^(100,74) si elles sont totales ou d'être inefficaces si elles ne sont que partielles. De plus, l'hypertension portale peut provoquer au niveau de la stomie une dérivation porto-systémique avec hémorragie grave ^(74,79,100,67,46). Enfin à noter les diverses complications opératoires techniques en cas de transplantation hépatique ^(101,73,100).

Le facteur pronostic le plus important est l'efficacité du drainage biliaire ^(74,9). Celui-ci est surtout dépendant de l'anastomose à la plaque hépatique. Kasai, dans sa première vision, insista déjà sur l'importance du niveau de la section de la corde fibreuse ^(23,26).

En 1978, Kasai ⁽²⁶⁾ préconise une dissection large, sur le plan postérieur de la veine porte. D'autres chirurgiens, tels Ohi ⁽⁶⁹⁾, en 1985, vont plus loin, en disséquant latéralement la porta hepatis puis plus en profondeur, dans le parenchyme hépatique, comme Endo en 1983 ⁽¹⁰²⁾.

Schweizer reprendra l'anatomie de la plaque hépatique, déterminant les différents types de 1 à 4, selon la présence de canaux biliaires centraux et latéraux (zones 1,2,3 de la figure 11) ⁽⁷⁰⁾

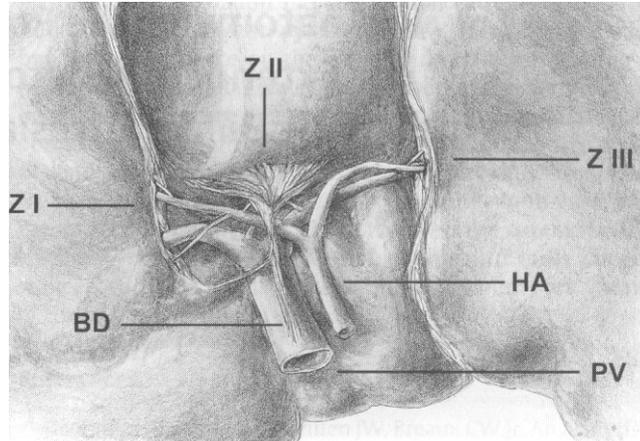


Figure 11: Différentes zones de répartition des canaux biliaires. (70)

HA: artère hépatique PV: veine porte BD: voies biliaires ZI,II,III : zones 1,2,3

Dès lors, la dissection devra être également repoussée latéralement sous les structures vasculaires, afin d'obtenir les meilleures chances de flux ^(60,76,91,92,102). La meilleure façon d'accéder à la dissection sous-portale gauche est de procéder à la section du ligament d'Arantius (figure 12) ⁽⁹³⁾, permettant d'obtenir une bien meilleure vision en soulevant la branche gauche de la veine porte et l'absence de compression veineuse porte en postopératoire.

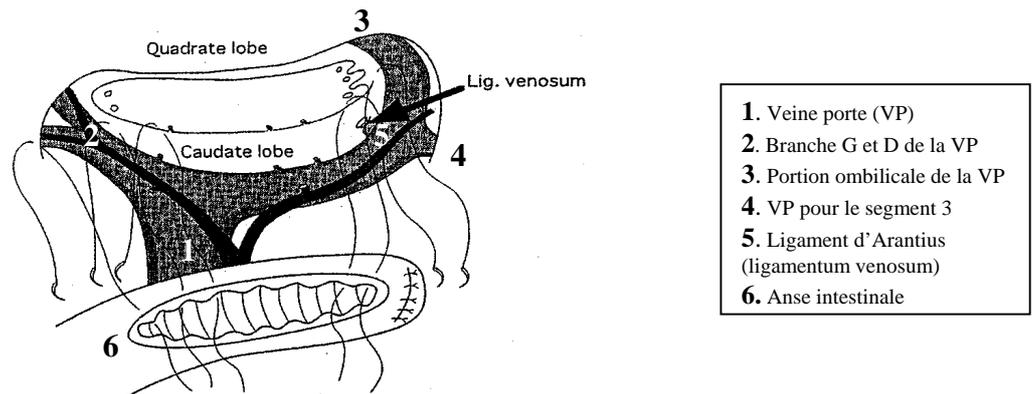


Figure 12: Position du ligament d'Arantius (venosum) par rapport à la plaque hilare (93)

Depuis 1963 (⁶⁸), une nouvelle option thérapeutique fut amenée par Starzl (^{27,28,29}) : La transplantation hépatique. Dans les premières séries, les résultats des transplantations hépatiques pour les atrésies des voies biliaires étaient moins bons que pour d'autres indications, en raison des complications dues à l'hépto-porto-entéro-anastomose (hémorragie, perforation intestinale). Dès lors, certains auteurs ont suggéré en 1984 la possibilité d'une transplantation hépatique primaire (^{8,83}), largement controversée par d'autres séries et études (^{103,104,25,69,67,73,110}).

Dans le passé, la principale cause de décès était le temps d'attente en liste, en raison du manque de greffons de foie entier compatible. Depuis l'avènement des réductions hépatiques et des foies partagés (split) où un foie (donneur) est partagé entre deux receveurs, les transplantations hépatiques se font également chez des enfants de moins de 10 kg.

Il est maintenant clairement établi que ces deux traitements sont complémentaires plutôt que compétitifs. En effet, l'hépto-porto-entéro-anastomose amène dans 2/3 des cas les enfants vers de meilleures conditions pour une transplantation hépatique et augmente leur chance de survie postopératoire, et dans 1/3 tiers des cas vers la guérison, sans nécessiter de transplantation hépatique et donc d'immunosuppression à vie (^{73,110}).

Les indications pour la transplantation hépatique restent donc (^{72,2,94,73}):

- la cirrhose avancée, avec perte de la fonction synthétique (facteur V);
- l'absence de croissance staturo-pondérale;
- l'hypertension portale avec hémorragie digestive, seulement si accompagnée d'ictère (car sans ictère, le traitement est une sclérothérapie) (^{25,105});

Selon Kasai, l'indication à la transplantation hépatique primaire sans portoanastomose préalable, se base sur les valeurs de bilirubine, les signes d'hypertension portale (²⁵) et un âge de plus de 120 jours à l'opération avec une cirrhose avancée. Mais même ces critères sont à l'heure actuelle controversés (¹⁰⁶).

La contribution de l'hépto-porto-entéro-anastomose dans le traitement de l'atrésie des voies biliaires peut être résumée ainsi : dans plus 20 à 30 % des cas, les patients vont vivre sans ictère et atteindre l'âge adulte, en étant « guéris » (80% selon Ohi) (⁷²), bien qu'avec un certain nombre de problèmes (fibrose, hypertension portale). Il est possible qu'avec le suivi s'allongeant, ces patients nécessitent également une transplantation. Néanmoins leur croissance se sera déroulée sans immunosuppression.

Dans un autre tiers des cas, l'opération sera palliative, les patients auront une survie plus longue, et deviendront dès lors candidats à une transplantation hépatique dans un délai de 2 à 15 ans, en raison de cholangites récurrentes, du prurit intraitable, d'une cholestase persistante, d'un retard staturo-pondéral, d'un syndrome hépto-pulmonaire, puis saignement et finalement insuffisance hépatique. Les patients ayant survécu 20 ans à l'opération de Kasai sont encore peu nombreux, par conséquent le pourcentage exact de ceux qui nécessiteront une TH n'est pas connu.

Les 30 à 40 % restant ne tireront aucun bénéfice de l'hépto-porto-entéro-anastomose et devront rapidement bénéficier d'une transplantation hépatique (^{2,88,67,70,72,74,82,83,100,107,108,109,110}).

VIII. COMPLICATIONS :

Après une porto-entéro-anastomose, un certain nombre de complications peuvent survenir, influençant à long terme le pronostic. Ces complications sont : les cholangites bactériennes, la fibrose hépatique et l'hypertension portale ou les troubles métaboliques liés à la cholestase.

Ces complications peuvent être précoces, comme les cholangites, ou tardives comme l'hypertension portale, les varices œsophagiennes ou l'hypersplénisme, conséquences de la fibrose hépatique.

Une étude menée en 1992 montre la relation existante entre l'âge tardif à l'opération, les épisodes de cholangites précoces, le nombre de réopérations, l'hypertension portale élevée lors de l'opération et la survenue de complications tardives (^{99,110}). Une autre étude révèle la relation directe entre l'âge à l'opération et le degré de fibrose hépatique, influençant le développement d'une hypertension portale et la survie (⁸⁰) :

1) Les cholangites (¹¹³) :

Une infection de l'arbre biliaire se diagnostique grâce aux critères cliniques classiques associant : température (80 %), le malaise général, hépatomégalie (60 %), élévation des paramètres infectieux (80 %), de la bilirubine (20-40 %) et des enzymes hépatiques (40 %). Mais il existe des formes atypiques où les symptômes cliniques tels que température ou malaise général manquent. Dès lors, le diagnostic peut être suspecté en cas d'élévation transitoire des tests hépatiques ou des paramètres infectieux. Il nous est facile de conclure que de nombreux épisodes de cholangites passent inaperçus. Les hémocultures ne sont positives que dans 20 à 50 % des cas (^{111,112}).

Les épisodes récurrents de cholangites favorisent l'apparition d'une cirrhose, d'hypertension portale, de varices œsophagiennes, d'ictère, d'hypersplénisme et de décès (^{113,112,81,80,86,99,101,111,100,26,25,69,114,115}), diminuant le pourcentage de survie à 5 ans et précipitant le besoin d'une transplantation hépatique.

Leur fréquence varie selon les séries et les critères diagnostics utilisés. Les fréquences retrouvées varient entre 30 % (^{116,117,134}) à 69 % (⁵⁷) et 90 % des cas (^{112,111}). La fréquence varie également selon les races d'après certains auteurs (⁹) et le type d'opération, les cholecysto-jéjunostomie ayant un taux très bas de cholangite (^{9,67}).

Le mécanisme induisant les épisodes de cholangites n'a pas encore été prouvé. Une des raisons est la disparité de fréquence de cholangites dans des séries de patients traités de la même manière. L'ascension de micro-organismes depuis l'intestin (^{111,113,72}) et la stase biliaire (^{111,113,117,69,100,101,79}) jouent un rôle important dans la pathogénèse. Par ailleurs, les patients n'ayant aucun flux biliaire n'ont pas de cholangite (^{67,9,107,105}). D'autres explications ont été émises afin d'expliquer la pathogénèse infectieuse comme une destruction du drainage lymphatique au niveau du hile hépatique (⁹⁷) ou par voie hématogène, ou encore un reflux du contenu intestinal remontant de l'anse montée vers le hile hépatique (¹¹⁵).

Les épisodes de cholangites se retrouvent durant 2 périodes distinctes :

- Le plus fréquemment (¹⁰⁵) tôt en postopératoire, directement liée à l'anastomose bilio-digestive. Ces épisodes fréquents sont de mauvais pronostic (^{113,117,11,80,101}). Ils apparaissent le plus souvent dans les premiers jours postopératoires jusqu'au 9^{ème} mois.

La fréquence des cholangites diminue en principe progressivement entre la 1^{ère} et la 2^{ème} année en postopératoire (^{9,79,67}).

- Le deuxième pic de fréquence, beaucoup plus tardif, se situe vers la 2^{ème} année postopératoire, et est directement lié à une stase biliaire due à une obstruction partielle de l'anastomose bilio-digestive, chez des patients présentant par ailleurs un bon flux biliaire en postopératoire (¹⁰⁰). Ces épisodes sont nettement moins dangereux pour le développement d'une cirrhose hépatique (¹¹²).

Les principaux micro-organismes retrouvés dans les cholangites sont : Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter et Salmonelle, toutes des bactéries entériques (¹¹¹).

La prévention des cholangites est un facteur crucial pour maintenir un bon flux biliaire et différents types de reconstruction ont été proposés (⁶⁹) :

- a) diversion partielle ou totale du conduit intestinal par une stomie;
- b) formation d'une valve intestinale (Lilly ou Tanaka) (⁶⁹);
- c) réopérations itératives pour améliorer ou restaurer un flux biliaire, d'abord obtenu.

Aucune n'a pu prévenir de façon optimale les épisodes de cholangites (^{69,100,9,79,118}). Les stomies ont un peu diminué la sévérité des épisodes, mais non leur nombre. De plus, les stomies, ainsi que les reprises opératoires (⁷²) ne sont plus indiquées depuis l'avènement de la transplantation hépatique celle-ci étant grevée d'une augmentation nette de la morbidité proportionnelle au nombre des reprises opératoires (^{24,100,73,46,83,118}).

Il a été proposé qu'une anse en roux Y de 40 cm diminue le nombre d'épisodes de cholangites (¹⁰¹), avec une fréquence de cholangites de plus de 60 % en cas d'une anse de moins de 40 cm, diminuée à 10,5 % avec une anse de plus de 40 cm de long.

Du point de vue médical, de nombreuses études ont montré l'importance d'une antibiothérapie prophylactique, associée à des traitements cholérétiques (glucagon, prostaglandine) (^{69,119,60}), ainsi que des anti-inflammatoires, tels que les corticostéroïdes. En effet, les corticostéroïdes sont non seulement de puissants anti-inflammatoires, diminuant l'œdème anastomotique, mais ont également une action cholérétique (^{120,121}) en augmentant le flux biliaire par une stimulation de la fraction libre des sels biliaires, par induction d'une pompe Na-K ATPase et augmentant le transport électrolytique.

Plusieurs études (^{67,60,138,121,119}) ont montré en effet le bénéfice de tels traitements, avec une diminution de l'incidence de cholangites à 30 % par une augmentation du flux biliaire après chaque bolus.

Dans l'année 1985, certains auteurs recommandaient des pushes de stéroïdes allant de 10 à 20 mg/kg/dose sur 4 à 7 jours, jusqu'à 10 jours (^{121,69}), ou des doses dégressives sur plusieurs semaines (^{119,138}).

Une étude récente (¹³⁸) met en évidence les bénéfices du traitement corticostéroïde non seulement par son effet cholérétique, mais surtout par son effet immunosuppresseur. Même s'il n'y a pas encore de réelles preuves, une étiologie immunologique dans la pathogénèse du processus destructeur touchant les voies biliaires intra et extra-hépatiques, par l'expression de molécules d'adhésion activant les lymphocytes et macrophages, est actuellement reconnue. Les stéroïdes semblent avoir un effet suppresseur sur l'expression de ces molécules d'adhésion.

Aucune complication liée au traitement corticostéroïde n'a été jusqu'alors décrit dans toutes ces études (infections fongiques, complications métaboliques ou gastro-intestinales).

2) **L'hypertension portale :**

L'hypertension portale (HTP), conséquence de la survenue d'une fibrose hépatique, et ses manifestations cliniques comme l'ascite, l'hépatosplénomégalie, les varices œsophagiennes, apparaissent dans 29 % des cas et ce malgré le rétablissement d'un flux biliaire. Celle-ci survient même chez des patients anictériques (¹²²), avec une fréquence de 34 à 76 %. Elle est déjà présente dans la plupart des cas d'atrésie des voies biliaires lors de l'opération et augmente proportionnellement selon l'âge opératoire (^{25,123}) (dans 30 % des cas selon Valayer (⁸¹) et Howard (¹¹⁸)).

Les épisodes de cholangites récurrents sont un facteur de risque connu (^{25,9,101}) pour le développement d'une HTP.

Les hémorragies digestives hautes surviennent dans 20 à 60 % des cas. Leur traitement initial est la sclérothérapie en l'absence de cirrhose hépatique avérée.

L'hypersplénisme s'accompagne d'une sévère thrombopénie, avec possible hémorragie du tractus digestif. L'embolisation splénique partielle (^{67,105,109}) est recommandée plutôt que la splénectomie au vu des risques infectieux qu'elle comporte.

Enfin, le syndrome hépato-pulmonaire, caractérisé par la formation de shunts artério-veineux intrapulmonaires et hypertension hépato-pulmonaire, est parfois rencontré. Son étiologie est incertaine (médiateurs chimiques altérant la résistance du lit vasculaire pulmonaire).

Radiologiquement, on peut déceler avec une simple échographie la direction du flux portal qui en cas d'hypertension portale est inversé (hépatofuge), se déversant ainsi dans les réseaux veineux avoisinants, entraînant hypersplénisme et varices œsophagiennes.

3) **Les troubles métaboliques :**

De nombreux problèmes liés à la dysfonction hépatique et à la cholestase peuvent apparaître, comme les troubles de la coagulation, par défaut de synthèse des facteurs de coagulation, la malabsorption des graisses et de vitamines liposolubles (A,D,E,K), zinc, cuivre, calcium et fer, pouvant conduire à de graves hémorragies et à des défauts de croissance staturo-pondérale.

4) **Conclusion** ^(82,69) :

Le pronostic à long terme est bien sûr directement lié à l'établissement d'un flux biliaire correct par l'hépto-porto-entéro-anastomose. Cependant même en cas de bon flux biliaire et sans ictère, la plupart des patients développent un certain degré de fibrose hépatique et d'hypertension portale.

Chez les enfants ayant un flux biliaire correct, la survie à 10 ans est de 73 à 92 % avec le foie natif ^(33,25), voire même une amélioration après 15 ans selon Kasai ⁽²⁵⁾.

Chez les patients où l'ictère persiste et le flux biliaire est inadéquat, le taux de survie à 3 ans diminue à 20 % ⁽¹⁰⁰⁾. Chez ces patients, les bénéfices de l'opération sont d'obtenir une croissance et d'atteindre un âge ainsi qu'un poids permettant une transplantation hépatique dans de meilleures conditions, avec une moindre mortalité.

D'importants facteurs influencent ce pronostic :

- l'âge à l'opération ;
- la taille des canaux biliaires de la plaque hépatique ;
- la technique et l'expérience du chirurgien ;
- le degré d'atteinte intra-hépatique ;
- la fréquence des épisodes de cholangites ;
- la sténose anastomotique.

La transplantation hépatique est dès lors nécessaire chez les patients présentant une dysfonction hépatique synthétique, accompagnée d'un ictère, de troubles de croissance, une coagulopathie ou une hypertension portale intraitable, avec des hémorragies digestives hautes récurrentes et une splénomégalie.

qu'un cordon fibreux.

Dissection de l'artère hépatique droite et segmentaire 5 et 6.

Poursuite de la dissection nous amenant à l'artère hépatique gauche. En soulevant l'artère, préparation de la veine porte gauche puis droite, progressivement décollées mais sans aborder le tronc commun.

Dissection latérale droite mettant en évidence les bifurcations artérielles, et à gauche la bifurcation entre la part ombilicale de la veine porte et la branche pour le segment 3.

Section du ligament suspenseur et extériorisation du foie. (*Photo n°12*)

Ouverture du petit épiploon et section du ligament triangulaire gauche permettant de s'assurer de l'absence d'artère hépatique gauche venant de la coronaire stomacalique.

Préparation de la plaque hépatique (*Photo n°13*) par dissection latérale gauche au nouveau de la bifurcation ombilicale et du segment 3 de la veine porte et repérage du ligament venosum ou ligament d'Arantius, apparaissant juste postérieurement à la bifurcation entre les branches portes (*Photo n° 14*). Section du ligament, libérant la branche gauche de la veine porte et permettant une meilleure préparation de la plaque hépatique jusque derrière cette bifurcation. Cela permet ainsi de remonter jusqu'à la partie ombilicale de la veine porte.

La plaque hépatique est préparée latéralement ainsi que postérieurement à la veine porte, c'est-à-dire jusqu'au lobe caudé. A droite poursuite également de la dissection le plus latéralement possible. Ligatures des petites branches portes du lobe caudé.

Section la plaque hépatique en tenant le reste fibreux de la voie biliaire tout contre le parenchyme hépatique en laissant une très fine membrane de la plaque hépatique en partant très loin latéralement à droite en poursuivant cette dissection postérieurement et en avant et en allant à gauche jusqu'au ligament venosum.

Mise en place de Papavérine sur les artères pour éviter le spasme, et de compresses très chaudes sur le reste de la plaque hépatique avant le repositionnement du foie dans l'abdomen.

Préparation de l'anse en Roux-Y à l'aide de la première anse jéjunale en s'assurant d'avoir une anse montant facilement, par libération vasculaire mésentérique en ménageant l'arcade bordante.

Section de l'anse jéjunale à l'agrafeuse et enfouissement de la ligne d'agrafes par un surjet. Confection du pied de l'anse mesurant 50 cm, recoupe de l'extrémité distale proximale au niveau des agrafes, et incision sur le bord anti-mésentérique jéjunale du pied de l'anse.

Confection d'une anastomose termino-latérale sur le bord anti-mésentérique, en coiffant le segment proximal, par deux hémi-surjets. Fermeture de la brèche mésentérique.

Création ensuite de la fenêtre trans-mésocolique à droite du pylore, mobilisation de l'anse jéjunale à travers cette fenêtre, puis re-extériorisation du foie.

La porto-entéro-anastomose est effectuée par une incision sur le bord anti-mésentérique de l'anse montée, en prenant la partie intestinale extra-muqueuse que l'on anastomose sur les bords de la plaque hépatique, par deux surjets postérieurs en arrière de la veine porte sur le bord postérieur de la plaque hépatique, stoppés latéralement puis complétés par deux autres surjets, toujours sur les bords extrêmes de la plaque hépatique, se terminant en avant. Fermeture de la brèche trans-mésocolique, repositionnement du foie dans l'abdomen et irrigation.

Tous les enfants ont bénéficié d'une antibiothérapie per et postopératoire de Métronidazole et de Ceftriaxone, avec un relais per os durant 3 mois.

Dans 5 cas, nous avons introduit un traitement de corticostéroïdes en postopératoire, à raison de 2 mg/kg/j. pendant 10 jours.

Leur régime alimentaire a été substitué en lipides à chaînes moyennes durant les premiers temps.

2. Le groupe A2 :

Les enfants traités initialement à Genève mais présentant au moment du diagnostic un âge trop avancé et une histologie hépatique nettement défavorable pour tenter une porto-entéro-anastomose, ont bénéficié d'une transplantation hépatique.

Ces enfants sont également regroupés dans le groupe C.

3. Le groupe B :

Représente l'ensemble des enfants nous étant référés après une porto-entéro-anastomose, elle-même effectuée ailleurs.

Ce groupe d'enfants est bien-sûr très disparate de par les différents types d'interventions effectuées (Suruga, Stomies etc...)

Les enfants référés ont été suivis par une collaboration étroite entre le centre référent et notre centre, où nous avons recueilli les données.

4. Le groupe C :

Regroupe l'ensemble des enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique dite primaire ou suite à une porto-entéro-anastomose s'étant soldée par un échec.

Il comprend des enfants des groupes A et B ayant été transplantés.

Nous nous étendrons plus largement sur les groupes A1 et A2, représentant le sujet principal de cette thèse. Mais les autres groupes restent intéressants à titre de comparaison. Ils donnent en outre une idée de la survie globale que l'on peut espérer actuellement chez les enfants porteurs d'une AVB.

Pour cette étude, nous avons pris en compte :

- l'âge au moment du diagnostic ;
- l'âge à l'opération ;
- les valeurs de bilirubine préopératoires et postopératoires les plus basses et leur délai d'installation;
- la fréquence des complications sous forme de cholangites, leur nombre et leur délai d'apparition;
- l'hypertension portale sous forme d'ascite et/ou de varices œsophagiennes ;
- la croissance staturo-pondérale ;
- le résultat du Kasai.

Pour les enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique primaire (groupe A2):

- le moment de leur mise en liste ;
- leur délai d'attente ;
- leur âge et leur poids lors de la transplantation hépatique ;
- leur taux de survie.

Les taux de survie ont été calculés sur la base d'une courbe de survie selon Kaplan Meyer.

La comparaison des courbes a été effectuée à l'aide du Logrank test et la comparaison des proportions à l'aide du test exact de Fisher.

Nous avons également utilisé une régression logistique à la recherche d'une association entre l'âge à l'opération et la nécessité d'une greffe.

X. RESULTATS :

1. LE GROUPE A (tableau n°1):

- Groupe A1 : 19 enfants ont bénéficié d'une porto-entéro-anastomose ;
- Groupe A2 : 4 enfants ont directement été transplantés ;

Le collectif se compose de 14 filles (60,8 %) et de 9 garçons (39,1 %).
3 patients sont porteurs d'un syndrome de polysplénie (2 filles et 1 garçon).

Pour le groupe A1 :

L'âge de référence varie entre 2 et 18 semaines pour le groupe A1 et entre 30.2 et 61 semaines pour le groupe A2.

Le délai entre le moment de l'admission et l'opération est de 3,5 jours en moyenne.

L'âge à l'opération varie pour le groupe A1 entre 3,8 et 18 semaines (26,6 et 126 jours), avec une moyenne de 62,3 jours.

	Groupe A1 = porto-entéro-anastomose selon Kasai	Groupe A2= Transplantation immédiate
Patients (n)	19	4
Sexe ratio M/F	11/8	3/1
Age de référence (semaines)	2-18 (moyenne: 8,1)	30.2-61 (moyenne: 40.5)
Age à l'opération (semaines)	3.8-18 (moyenne: 8,9 = 62 jours)	37,7-124 (moyenne: 85,8 = 1,7 ans)
Succès	10 (soit 52,6 %)	
Succès partiel	5 (soit 26,3 %)	
Echec	4 (soit 21 %)	
Transplantation hépatique	6 (soit 31,5 %)	4 (dont 1 retransplanté)
Décès	3 (soit 15,7%)	0

Tableau n° 1 : description du collectif

Pour le groupe A2 :

L'âge lors des transplantations du groupe A2 est compris entre 37,7 et 124 semaines, soit 1,7 an en moyenne.

Le poids moyen lors des transplantations est de 10,3 kg (6,9 à 12,8 kg).

Leur attente en liste a été de 34 à 472 jours, soit 6,2 mois en moyenne.

1.1 GROUPE A1 : résultats de la porto-entéro-anastomose :

Les résultats postopératoires ont été classés en 3 groupes selon les valeurs de la bilirubine et selon la clinique :

- **Le groupe S** : succès à long terme, avec une bilirubine à < 30 mmol/l ou patients anictériques, avec selles colorées ;
- **Le groupe P** : succès partiel avec une bilirubine > ou = à 30 mmol/l et patients présentant une cholestase ;
- **Le groupe E** : échec immédiat avec une bilirubine > 100 mmol/l et patients présentant des signes d'hypertension portale .

	Nombre (n)	Survie avec FN	TH	Succès TH	Délai entre Kasai et TH (mois)	Décédés	Perdus de vue
Groupe S: succès	10	9	0				1
Groupe P: succès partiel	5		3	3	16,3	2	
Groupe E: échec	4		3	3	7,6	1	

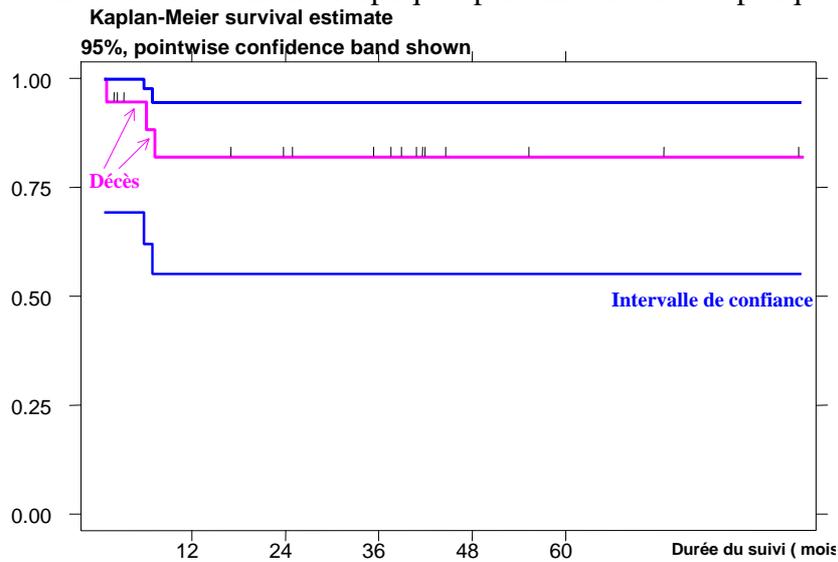
FN= foie natif TH= transplantation hépatique orthotopique Kasai= porto-entéro-anastomose

Tableau n° 2 : évolution à long terme en fonction du résultat primaire post-Kasai

- Groupe S : 52,6 % (10 sur 19) sont couronnés de succès, avec une survie de 90 % à 4,6 années (de 2 à 9 ans) et 1 perdu de vue ;
- Groupe P : 5 ont un succès partiel et 4 ont été mis en liste : Parmi ceux-ci, 3 ont bénéficié d'une transplantation hépatique, avec une survie de 100 % à 2 ans et 2 sont décédés. L'un présentait une cardiopathie contre-indiquant une greffe hépatique, et l'autre est décédé en liste d'attente d'un traumatisme crânio-cérébral ;
- Groupe E : 4 ont présenté un échec immédiat ; Parmi ceux-ci 3 ont bénéficié d'une transplantation hépatique dans un délai de 7,6 mois, avec un taux de survie actuel de 100 % de 6 à 66 mois. Un enfant est décédé en liste d'attente d'une occlusion intestinale avec ischémie.

En résumé sur les 19 enfants présentant une atresie des voies biliaires traitée par une porto-entéro-anastomose, nous notons 84,2 % de survie et 15,7 % de décès. 10 enfants

sur les 19 sont vivants avec leur foie natif et 6 sont transplantés avec succès. 3 sont décédés d'une autre cause mais compliquée par l'insuffisance hépatique.



Graphique n°3 : Survie totale des opérés avec un intervalle de confiance

Age au moment de l'opération (tableau et graphique n°4) :

En fonction de l'âge à l'opération, on note que 7 sur 9 enfants opérés avant 60 jours de vie sont guéris, alors que seulement 2 sur 7 enfants opérés entre 60 et 90 jours de vie voient leur opération couronnée de succès. Sur les 3 opérés après 90 jours il y a 1 succès, 1 succès partiel et 1 échec.

Age op. (jours)	Nombre total	Succès (n)	Partiel (n)	Echec (n)	Transplantés (n)	Survie totale (%)	Décès (n)
< 60	9	7	2	0	1	88	1
60-90	7	2	2	3	4	71	1
> 90	3	1	1	1	1	66	1

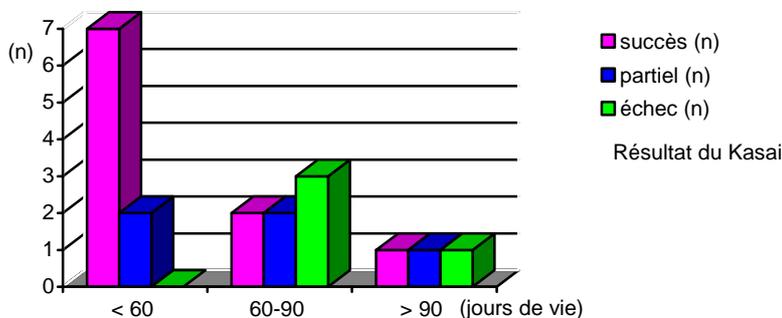
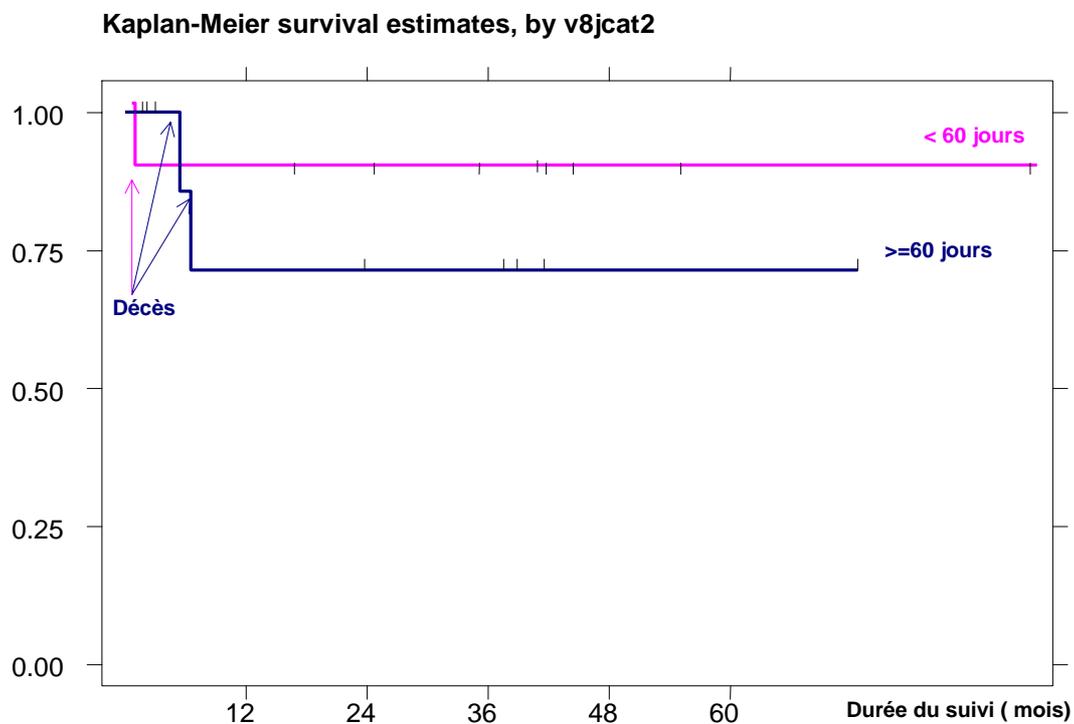


Tableau et graphique n°4: résultats du Kasai en fonction de l'âge lors de l'opération

Parmi les 3 enfants opérés à > 90 jours de vie, un présente un succès lors du dernier contrôle avec une bilirubine à 17,3 $\mu\text{mol/L}$, sans signe de cholestase (anictérique, selles normocolorées).

Les 4 patients du groupe A2, référés trop tardivement ont été jugés porteurs de lésions hépatiques irréversibles et ont tous bénéficié d'une transplantation hépatique avec succès. Leur taux de survie actuel est de 100 %.

Les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique après un Kasai non fonctionnel (3) ou partiellement fonctionnel (3) ont un taux de survie de 100%. Leur attente moyenne a été de 6,57 mois et leur poids moyen lors de la transplantation hépatique était de 8,5 kg



Graphique n°5 : Courbe de survie post op en fonction de l'âge en jour lors de l'intervention

Selon une régression logistique (log-rank), ces résultats, en fonction de l'âge lors de l'opération, ne sont pas statistiquement significatifs ($p=0,5$) mais révèlent bien une tendance à avoir plus de chance de réussite, si l'enfant est opéré avant l'âge de 60 jours.

Log-rank test for equality of survivor functions

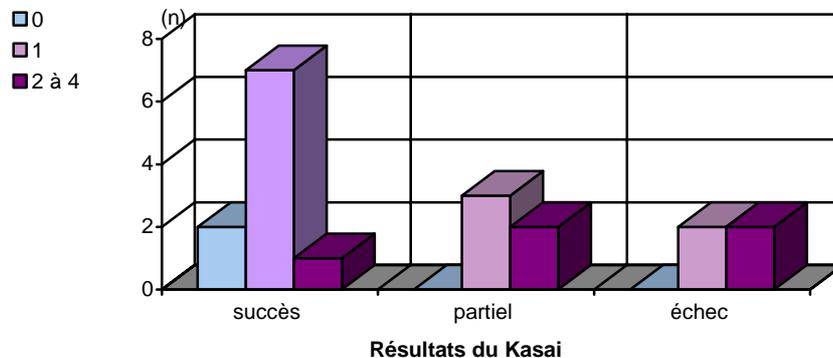
v8jcat2	Events observed	Events expected
< 60 jours	1	1.58
>=60 jours	2	1.42
Total	3	3.00

chi2(1) = 0.45
Pr>chi2 = 0.5022

Les cholangites (tableau et graphique n°6) :

- Parmi les 19 cas, 12 (63%) ont présenté un épisode de cholangite et 5(26 %) ont eu de 2 à 4 épisodes (entre 1 mois et 3 ans postopératoires).
- 7 enfants sur 10, avec un succès, ont présenté un épisode de cholangite et 20 % aucun.
- Parmi les enfants avec un succès partiel (5 sur 19), 60 % ont présenté un épisode de cholangite et 40 % de 2 à 4 épisodes.
- Parmi les enfants présentant un échec (4 sur 19) 50 % ont présenté un épisode de cholangite et 50 % de 2 à 4 épisodes.

Nombre de cholangite

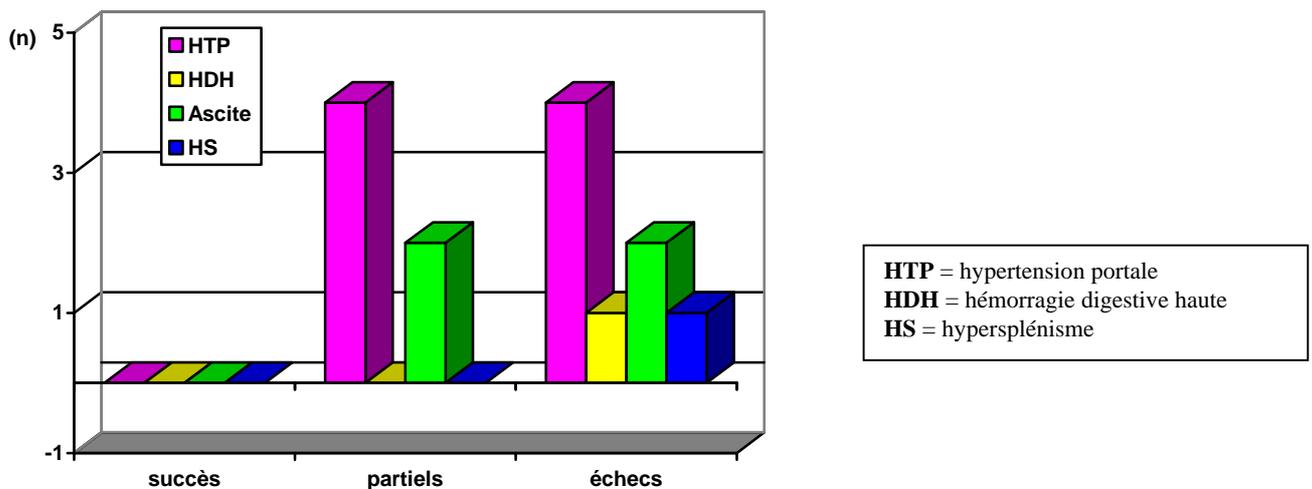


		Nombre de cholangites		
Résultat du Kasai	n	0	1	2 à 4
Succès	10	2	7	1
Partiel	5	0	3	2
Echec	4	0	2	2

Tableau n° 6: Nombre de cholangites par rapport aux résultats du Kasai.

L'hypertension portale (graphique n°7):

- Sur le total, 42 % des enfants vont développer une hypertension portale, 5 % accompagnée d'hémorragies digestives. Nous ne faisons pas d'emblée au cours du bilan pré-greffe d'oesogastroduodénoscopie, si bien que le pourcentage porteur asymptomatique de varices œsophagiennes n'est pas connu dans notre étude.
- De l'ascite est présente dans 21 % des cas.



Graphique n°7 : Complications en fonction du résultat opératoire et leur fréquence.

2. LE GROUPE B (Tableau n°8) :

27 enfants nous ont été référés principalement de 4 centres de Chirurgie pédiatrique suisse, 1 de Paris et 1 de New-York, après un Kasai partiellement ou non fonctionnel, en vue d'une transplantation hépatique orthotopique.

- ◆ Le collectif se compose de 14 filles (51 %) et de 13 garçons (49 %). Aucun ne présentait de syndrome de polysplénie.
- ◆ Sur ces 27 enfants, 15 vont bénéficier d'une transplantation hépatique, 5 vivent avec leur foie natif et 6 sont décédés en liste d'attente. Un seul a été récusé et est décédé en raison d'une hypertension pulmonaire, contre-indiquant une transplantation hépatique.
- ◆ La survie totale de ce groupe est de 66 % (18 sur 27).
- ◆ L'âge moyen à l'opération des enfants vivant avec leur foie natif était de 7 semaines.

- ◆ Ceux ayant bénéficié d'une transplantation hépatique ou étant décédés, avaient été opérés en moyenne à l'âge de 8,6 semaines (de 4,4 à 15,6 semaines).
- ◆ 15 ont été transplantés. Ces 15 enfants ont été transplantés à un âge moyen de 3.08 ans et 13 avec succès. 2 sont décédés de défaillance organique multiple respectivement 3 jours et 3 mois post-transplantation.
- ◆ 6 sont décédés en liste d'attente, tous avant 1997, après un temps d'attente moyen de 13.3 semaines (19 jours à 28 semaines). Deux étaient déjà en insuffisance hépatorénale lors de leur entrée et mise en liste. Depuis 1997, un changement de technique de transplantation a permis d'éviter une grande partie de décès en liste.

N'ayant pas à disposition le nombre total d'enfants opérés et suivis dans d'autres centres, aucune analyse des taux de succès ou d'échec, ni du rapport avec l'âge à l'opération ne peut être faite pour ce groupe.

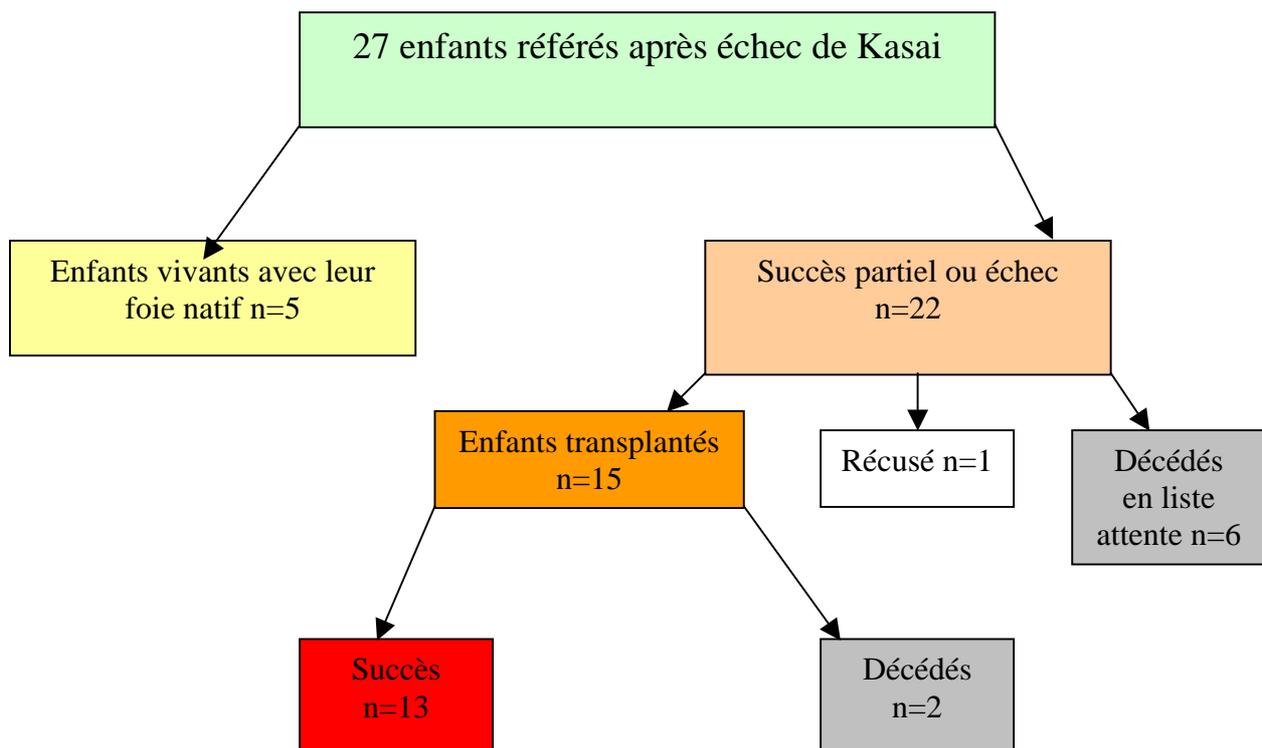


Tableau n°8: Prise en charge de 27 patients après échec d'un Kasai

3. LE GROUPE C (Graphique et tableau n°9) :

Le groupe C comprend tous les enfants avec une atrésie des voies biliaires ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, avec ou sans porto-entéro-anastomose préalable.

Depuis août 1989, 49 transplantations hépatiques orthotopiques chez les enfants ont été effectuées, dont 25 pour une atrésie des voies biliaires (52 %). 21 enfants étaient porteurs d'une porto-entéro-anastomose, 4 cas non. L'attente a été de 5,3 mois en moyenne. L'âge moyen lors de la transplantation hépatique est de 2,5 ans (médiane à 1,4 années). Le poids moyen est de 11,3 kg, avec une médiane à 8,5 kg

4 enfants (groupe A2) n'ont pas eu de porto-entéro-anastomose auparavant, en raison d'un âge et d'une fibrose hépatique trop avancée. Leur âge moyen lors de la transplantation hépatique était de 1,7 années et leur poids de 10,3 kg

En raison de 3 retransplantations, 28 transplantations ont été faites :

8 transplantations ont été effectuées avec un foie entier (FE), toutes couronnées de succès. 17 ont été effectuées avec un foie réduit (FR) et 3 avec un split. Sur les 25 enfants transplantés, 3 ont dû être retransplantés en raison de non-fonction primaire ou en raison d'un rejet chronique. Une des enfants ayant bénéficié d'une retransplantation est décédée 4 mois plus tard à la suite d'une dysfonction organique multiple. Elle avait reçu les deux fois un split. Ce dernier décès remonte à 1994. Au total seuls 2 enfants sont décédés après TH dans une indication d'AVB (en 1989 et 1994)

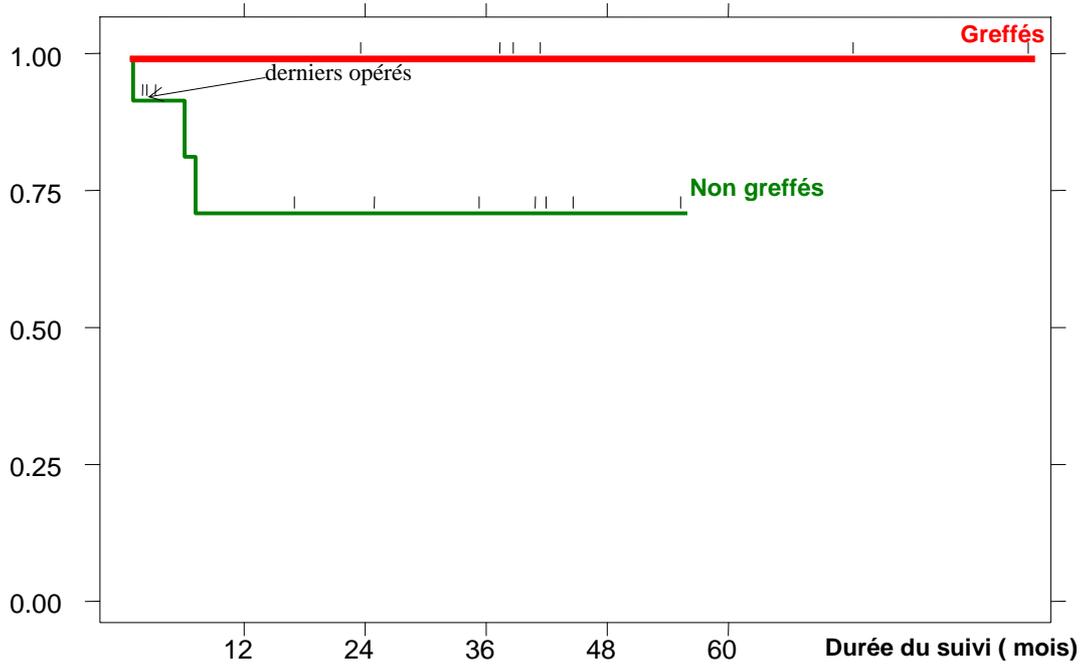
Tableau n° 9 : résultats des enfants transplantés avec ou sans Kasai préalable.

GROUPE C	TH sans Kasai (Groupe A2)	TH avec Kasai			Total
		(Groupe A1)	(Groupe B)	(A1+B)	
		<i>GENEVE</i>	<i>Ailleurs</i>	<i>total</i>	
Nombre d'enfants	4	6	15	21	25
Durée moyenne en liste d'attente (mois)	6.23	6.57	3.2	4.88	5.3
Age lors de la TH (ans)	1.7	1.27	3.08	2.1	2.5
Poids à la TH (kg)	10.3	8.5	11.7	10.1	11.3
Technique opératoire de la 1^{ère} TH	1FE - 3FR	3FE - 3FR	4 FE - 9 FR - 2 split		
Re-transplantation (n)	1(FR)		2 (1FR – 1split)		
Décès post-TH (n)			2		
Survie (%), recul (ans)	100 à 3 ans	100 à 3 ans	86.6 à 5 ans	90	92 à 4,3 ans

TH: transplantation hépatique orthotopique.

FE: foie entier FR: foie réduit Split: foie partagé: foie droit pour un adulte et foie gauche pour un enfant

Kaplan-Meier survival estimates, by v14



Graphique n°9: Courbe de survie postopératoire chez les greffés et non-greffés en mois

Selon une régression logistique (log-rank) ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs au vu du petit nombre de cas ($p=0.17$).

Log-rank test for equality of survivor functions

v14	Events observed	Events expected
Non greffe	3	1.86
Grefe	0	1.14
Total	3	3.00

chi2(1) = 1.87
 Pr>chi2 = 0.1717

XI. DISCUSSION:

Avant l'introduction de la porto-entéro-anastomose par Kasai en 1959, la majorité des enfants avec une atrésie des voies biliaires non corrigible n'était pas traitée et ils décédaient dans un tableau d'insuffisance hépatique dans les 19 mois (¹).

Kasai et Suzuki (²³) observèrent un flux biliaire après excision des reliquats fibreux des canaux biliaires extra-hépatiques et publiaient leurs premiers résultats en 1959.

De 1958 à 1976, 96 enfants seront traités, avec seulement 13 % de survie (⁶⁹).

Ces résultats s'amélioreront nettement dès 1975, avec 63 % de survie, grâce à une meilleure technique opératoire et un âge à l'opération plus précoce.

Cette opération ne sera introduite en Europe qu'à partir de 1973 et les premiers résultats (tableau 1, les années 70) démontrent une survie moyenne de 38 %.

Durant ces premières années, de nombreuses modifications furent apportées au montage intestinal initial (^{69,124}), dont les principales sont(^{96,84}) :

- Kasai II, avec une double anse en Y;
- Suruga I avec une hépatico-porto-entéro-anastomose;
- Suruga II;
- Samaguchi, avec une stomie;
- Mikulicz, avec un stomie introduite par Lilly;
- Tanaka, avec interposition d'un conduit et d'une valve;
- Natajo, avec une longue anse en Y et une invagination;
- Zhang, avec une longue anse en Y avec une valve;
- Endo, avec un iléo-conduit.

La technique ayant démontré les meilleurs résultats en terme de comorbidité est celle de Kasai, avec une anse en roux Y montée sur la plaque hépatique. La longueur du segment a été fixée à 40 cm (¹⁰¹).

Les années 80 furent marquées par l'apparition, grâce à Starzl (^{27,28,29}) de la transplantation hépatique, dont les premiers résultats varient de 30% à 70% de survie à 5 ans (¹⁰³).

Bien que les Japonais aient eu des résultats fort optimistes (90 %) de survie avec le foie natif (²⁵), bon nombre d'auteurs citent plutôt le chiffre de 32% de survie à 10 ans avec le foie natif après Kasai. Certains pensaient qu'une transplantation hépatique orthotopique de novo serait plus favorable en raison des difficultés technique de la transplantation chez des enfant ayant été opérés selon Kasai. Mais cette théorie fut largement controversée par tous.

Plusieurs études ont même démontré qu'en dépit des difficultés rencontrées en regard des opérations précédentes, le taux de mortalité après transplantation ne diffère pas ^(68,2) entre les 2 groupes, avec une survie totale de 68 %.

L'avènement de la technique de réduction de foie, de foie partagé (split) et de donneurs vivants a permis de limiter le nombre de décès d'enfants en liste d'attente. En effet, auparavant, près de 25 à 50 % des enfants mouraient en attente d'un foie entier compatible ^(46,68).

Il est depuis clairement établi que le traitement des enfants présentant une atrésie des voies biliaires est séquentiel, avec premièrement, une porto-entéro-anastomose dans le but d'obtenir un flux biliaire. Cependant, même avec un flux biliaire initial satisfaisant, l'évolution n'est pas toujours favorable, avec le développement d'une cirrhose hépatique.

La survie avec un foie natif à 10 ans est de 74 % ^(33,103,31,119,25,104) en cas de normalisation des valeurs biologiques et disparition de l'ictère. Par contre, la survie n'est que de 30 % à 3 ans en cas de flux biliaire inadéquat, avec le foie natif.

De façon générale, un 1/3 des cas atteindront l'âge adulte avec leur foie natif ^(89,25,24,68). Beaucoup cependant souffrent de fibrose ou de cirrhose et d'une hypertension portale malgré une fonction hépatocellulaire normale ^(24,13).

Pour un 1/3, le succès est partiel, avec l'obtention d'un drainage biliaire, mais l'évolution vers une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire se fait avant l'âge de 10 ans.

Le dernier 1/3 présentera un échec immédiat, avec une évolution fatale en 18 mois, sans recours à une transplantation hépatique.

En général, 65 à 80 % des enfants avec un Kasai auront recours tôt ou tard à une transplantation hépatique. L'atrésie des voies biliaires reste l'indication la plus fréquente à une transplantation hépatique pédiatrique ^(13,68).

Dans notre série, la comparaison entre les transplantations hépatiques effectuées de novo (4) ou après un Kasai effectué soit dans notre centre, soit ailleurs ne révèle pas de différence de survie. Dans notre étude la survie des enfants porteurs d'un Kasai effectué ailleurs est moins bonne en raison de leur référence trop tardive accompagné d'insuffisance hépatorénale ou en mauvais état général. Cela a entraîné 2 décès après TH et 6 décès en liste d'attente. Ces dernières années ceci s'est amélioré.

En terme de morbidité, les patients ayant bénéficié d'un Kasai avant leur TH ont démontré des temps opératoires plus longs et un nombre de reprises plus grand. La possibilité d'effectuer le Kasai et la transplantation hépatique dans le même centre permet d'obtenir un meilleur suivi et un meilleur timing de mise en liste, ainsi qu'une meilleure compatibilité entre les 2 opérations en terme de technique chirurgicale (incision cutanée, anse en Roux Y réutilisable, anomalies associées connues, etc.).

Par rapport aux dernières séries de la littérature, montrant en cas de Kasai une survie à 10 ans de 30 % ^(2,9,11,88,79,103,104,109,105,106,118,125) et à 5 ans de 40 %

(^{2,46,88,71,79,99,106,109,118,122}), notre série s'inscrit, malgré son petit collectif, dans les meilleurs pronostics, avec une survie à 4 ans de 47 % (en excluant l'enfant perdu de vue qui avait normalisé sa bilirubine).

43 % des enfants ont bénéficié une transplantation hépatique (17 % de novo) et 31 % après une porto-entéro-anastomose.

Les critères pour la transplantation hépatique de novo, proposés par Kasai lui-même, sont un âge de référence plus grand que 120 jours, avec une cirrhose hépatique avancée (²⁵).

De nombreux facteurs de bon pronostic ont été établis au cours de ces 40 ans, dont le plus important est l'âge au moment de l'opération de Kasai. Celui-ci varie beaucoup selon les auteurs, allant de 45 jours (²) à 141 jours (¹⁰⁶). La majorité des auteurs retrouve une survie nettement augmentée si les enfants sont opérés avant 60 jours de vie (^{101,103,48,24,126}) et montre ensuite une diminution des succès si l'opération a lieu :

De 60 à 90 jours de vie : ^{103,24,2,73,100,9,69,98}

ou après 90 jours de vie : ^{104,74,106,127}

Dans notre série, nous retrouvons cette corrélation entre l'âge à l'opération, le pourcentage de succès et la survie (tableau n°10), avec 77 % de succès et 77 % de survie à 4 ans si l'opération a été effectuée avant 60 jours de vie, contre 30 % de succès, 20 % de survie avec un foie natif et 50 % avec une transplantation hépatique si l'opération s'est déroulée après 60 jours de vie.

Age à l'opération de Kasai	Survie avec FN	TH / survie post-TH	Décès
<60 jours de vie	7	1/1	1
>60 jours de vie	4	5/5	2

FN : foie natif TH : transplantation hépatique orthotopique

Tableau n°10 : survie et succès en fonction de l'âge à lors du Kasai

Les cholangites par leur fréquence, leur sévérité et leur date d'apparition par rapport à l'opération initiale sont un important facteur de mauvais pronostic, que les chirurgiens ont tenté d'éviter par de nombreuses façons, toutes infructueuses.

L'introduction d'une antibiothérapie prophylactique est actuellement recommandée pour une durée plus ou moins déterminée. Dans notre centre, celle-ci est instaurée pour 3 mois minimum; passé ce délai, seuls les cas de succès partiels, les échecs ou les cholangites récurrentes garderont une antibiothérapie à long terme. Afin d'obtenir un bon flux biliaire, les corticostéroïdes sont également utilisés par quelques centres (^{60,67,119,121,138}).

Pour notre part, nous avons instauré un traitement de corticostéroïdes dans 5 cas, avec de bons résultats sur le flux, mais tous soldés par des épisodes de cholangites. Le taux de cholangites retrouvé dans la littérature varie entre 25 % pour Toyosaka (⁹²) et 86 % pour Lilly (⁹⁸).

Dans notre série, 63 % des cas présenteront un épisode de cholangite et 26 % de 2 à 4 épisodes. Leur nombre et leur apparition tardive sont de mauvais pronostic.

L'hypertension portale est présente selon les séries entre 10 % ⁽⁸⁷⁾ et 56 % ⁽⁷⁶⁾ et les varices œsophagiennes entre 20 % ⁽¹⁰⁷⁾ et 71 % ⁽⁸⁰⁾.

Dans notre série, 42 % des cas présenteront des signes d'hypertension portale, un seul avec une hémorragie digestive haute. Nous n'avons pas dû recourir jusqu'à présent à des mesures palliatives, sauf dans un cas présentant une hémorragie digestive haute où des sclérothérapies ont eu lieu.

Dans tous les autres cas, le degré de fibrose et d'hypertension s'accompagne d'une dysfonction hépatocellulaire aboutissant à une transplantation hépatique. Dans un cas, le décès a eu lieu en liste d'attente.

Sur les 77 % des enfants vivant avec leur propre foie, aucun ne présente de dysfonction hépatocellulaire, d'ictère ou d'ascite. Le flux portal reste dans bon nombre de cas hépatopète. Nous revoyons ces enfants une à deux fois par année, ceux-ci étant suivis trimestriellement dans leur centre référent.

D'autres critères histologiques ont été longuement abordés, mais les données anciennes n'étant pas disponibles, aucune corrélation n'a pu être démontrée entre le nombre et la taille des canaux biliaires à la plaque hépatique et le nombre de succès.

Nous pratiquons en général une section large de la plaque hépatique en rétro cave et observons l'écoulement biliaire durant la préparation de l'anse en roux Y. Nous n'effectuons pas de coupe extemporanée. Si aucun flux biliaire ne devait être recueilli, nous procédons à une dissection plus profonde en prenant garde de ne pas coaguler les reliquats biliaires intra-hépatiques.

La libération du champ porte gauche est effectuée par résection du ligament d'Arantius, effectuée dans les 3 dernières porto-anastomoses, toutes couronnées de succès, avec un recul actuel de 6 mois, malgré un cas référé à l'âge de 124 jours de vie.

L'expérience chirurgicale du centre a été étudiée dans 2 études ^(63,122) mettant en évidence qu'une porto-entéro-anastomose effectuée dans un centre traitant plus que 5 cas par année se solde par 60 % de chance de réussite, contre 13,7 % dans les centres ayant moins de 5 cas par année.

Les données concernant les autres centres et le nombre total d'atrésie des voies biliaires en Suisse manquant, nous ne pouvons tirer aucune conclusion de notre expérience. Notre collectif montre toutefois une survie de 77 % à 4 ans, avec un foie natif et de 88 % à 3 ans post transplantation hépatique (entre 9 mois et 4 ans).

Par rapport aux cas nous ayant été référés et que nous avons transplanté, la survie moyenne à 5 ans (entre 3 mois et 10 ans) est de 86 %.

XII. CONCLUSION :

L'atrésie des voies biliaires est une affection touchant un enfant sur 8000 à 12000.

Il s'agit d'une affection grave dont le pronostic vital était réservé jusqu'à l'avènement de la transplantation hépatique dans les années 1980. Auparavant, deux tiers des enfants décédaient dans un tableau d'insuffisance hépatique dans les deux premières années de vie. L'annonce d'une telle affection à des parents, certains d'avoir un enfant bien portant et normal, est toujours un drame. En effet, durant les premiers jours, voire les toutes premières semaines de vie, presque rien ne laisse prévoir cette malformation. Mais l'ictère physiologique du nouveau-né se prolonge au-delà des jours habituels, ou au contraire un ictère apparaît alors que rien ne le laissait prévoir. Il s'agit toujours d'un ictère cholestatique. Rares sont les enfants chez lesquels on suspecte un tel diagnostic les premiers jours suivant la naissance.

Cependant une intervention chirurgicale (décrite par Kasai en 1959, modifiée et améliorée depuis lors), correctement faite durant les deux premiers mois de la vie, peut permettre, dans un tiers des cas, d'éviter une transplantation hépatique jusqu'à l'âge adulte ou d'arriver à l'âge d'une dizaine d'années pour un autre tiers avant d'avoir recours à une transplantation.

Le traitement de cette affection est séquentiel: opération précoce de Kasai, suivi rigoureux et transplantation hépatique au temps approprié, c'est-à-dire rapide pour les enfants chez lesquels l'opération de Kasai s'est soldée par un échec immédiat et le plus tardivement possible pour les autres, voire même pas de transplantation pour un petit nombre de cas.

Les diverses études publiées montrent une nette amélioration des résultats de l'opération de Kasai si elle est pratiquée par des centres expérimentés, et aussi grâce aux modifications apportées.

L'étude présentée dans ce travail montre qu'un centre, même avec une casuistique relativement restreinte, pratiquant aussi bien la prise en charge initiale de l'AVB que la TH pédiatrique peut obtenir des résultats similaires aux grands centres. Actuellement dans notre centre, la survie globale des enfants atteints d'une AVB est de 84.2%, quand on associe séquentiellement l'opération de Kasai et la transplantation.

XIII. BIBLIOGRAPHIE :

- ¹ Hays D, Snyder WH. Life-span in untreated biliary atresia. *Surgery* 1963; 64:373-375
- ² Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J-L, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation : French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30(3):606-611
- ³ Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome : an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993; 113(6):662-668
- ⁴ Chandra R. Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome. *J Pediatr* 1974; 85(5):649-655
- ⁵ Dimmick J, Bove K, McAdams A. Extrahepatic biliary atresia and the polysplenia syndrome. *J Pediatr* 1975; 86(4):644-645
- ⁶ Paddock R, Arensman R. Polysplenia syndrome : spectrum of gastrointestinal congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 1982; 17(5):563-566
- ⁷ Falchetti D, Brandt de Carvalho F, Clapuyt P, Ville de Goyet J, Hemptinne B, Claus D, Otte JB. Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg* 1991; 26(5):528-531
- ⁸ Sandler A, Azarow K, Superina R. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. *J Ped Surg* 1997; 32(3):416-419
- ⁹ Karrer F, Lilly J, Stewart B, Hall R. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990; 25(10):1076-1081
- ¹⁰ Rudolph JA, Balistreri WF. Optimal treatment of biliary atresia – « Halfway » there. *Hepatology* 1999; 30(3):808-810
- ¹¹ Ohi R . Surgery for biliary atresia. *Liver* 2001; 21(3):175-182
- ¹² Bill A. Biliary atresia_introduction. *World J Surg* 1978; 2(5):557-559
- ¹³ Mowat A. Biliary atresia into the 21st Century : A historical perspective. *Hepatology* 1996; 23(6):1693-1695
- ¹⁴ Holmes JB. Congenital obliteration of the bile ducts. Diagnosis and suggestion of treatment. *Am J Dis Child* 1916; 11:405-431
- ¹⁵ Ladd W. Congenital atresia and stenosis of the bile ducts. *JAMA* 1928; 91(15):1082-1085
- ¹⁶ Ladd W. Congenital obstruction of the bile ducts. *Ann Surg* 1935; 102(4):742-751
- ¹⁷ Ladd W, Gross R. Surgical anastomoses between the biliary and intestinal tracts of the children. *Ann Surg* 1940; 112(1):51-63
- ¹⁸ Longmire MD, Sandford MC. Intrahepatic cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary obstruction. *Surgery* 1948; 24:264-276
- ¹⁹ Hussein M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Mowat AP. Jaundice at 14 days of age : exclude biliary atresia. *Arch Dis Child* 1991; 66(10):1177-1179
- ²⁰ Howard ER. Biliary atresia. *Liver diseases in childhood. Surgery of the liver and biliary tract.* Churchill livingstone Blumgart, second edition, vol 2:835-852

-
- ²¹ Sterling JA. Long-term survival of infants without extrahepatic bile ducts. *Am J Surg* 1966; 112(3):382-383
- ²² Fonkalsrud EW and al. Hepatic lymphatic drainage to the jejunum of congenital biliary atresia. *Am J Surg* 1966; 112(2):188-194
- ²³ Kasai M, Kimura S, Asakura Y, Suzuki H, Taira Y, Ohashi E. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3(6):665-675
- ²⁴ Mieli-Vergani G, Howard E, Portman B, Mowat A. Late referral for biliary atresia - missed opportunities for effective surgery. *The Lancet* 1989; 25(8635):421-423
- ²⁵ Kasai M, Mochizuki N, Chiba T, Ohi R. Surgical limitation for biliary atresia : Indication for liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1989; 24(9):851-854
- ²⁶ 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; 2(5):571-579
- ²⁷ Starzl T, Gordon R and Todo S. Pediatric liver transplantation. *Transpl Proc* 1987; 19(4):3230-3235
- ²⁸ Starzl T, Marchioro T and al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gyn Obst* 1963; 117(6):659-675
- ²⁹ Starzl T, Groth C, and al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168(3):393-415
- ³⁰ Balistreri WF, Bove KE, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of extrahepatic biliary ducts. *Liver disease in children*. Lippincott Williams and Wilkins 2001
- ³¹ Middlesworth W, Altman P. Biliary atresia. *Current opinion in Pediatrics* 1997; 9(3):265-269
- ³² Park WH, Kim SP, Park KK, Choi SO, Lee HJ, Kwon KY. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Surg* 1996; 31(3):374-376
- ³³ Balistreri W, Grand R, Hoofnagle J, Suchy F, Ryckman F, Perlmutter D and Sokol R. Biliary atresia : Current concepts and research directions. *Hepatology* 1996; 23(6):1682-1696
- ³⁴ Haas J. Bile duct and liver pathology in biliary atresia. *World J Surg* 1978; 2(5):561-569
- ³⁵ Morecki R, Glaser J, Cho S, Balistreri W and al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Eng J Med* 1982; 307(8):481-485
- ³⁶ Morecki R, Glaser J, Kress J and Y. Detection of reovirus type 3 in the porta hepatis of an infant with extrahepatic biliary atresia: ultrastructural and immunocytochemical study. *Hepatology* 1984; 4(6):1137-1142
- ³⁷ Glaser JH, Balistreri WF, Morecki R. Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis. *J Pediatr* 1984; 105(6):912-915
- ³⁸ Dussaix E, Hadchouel M, Tardieu M, Alagille D. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Engl J Med* 1984; 310(10):658
- ³⁹ Brown W, Sokol R, Levin M, Silverman A, Tamaru T, Lilly J, Hall R, Cheney M. Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia or neonatal hepatitis. *J Pediatr*.1988; 113(4):670-676
- ⁴⁰ Tyler K, Sokol R, Oberhaus S, Le M, Karper F, Narkewicz M, Tyson W, Murohy J, Low J, Brown W. Detection of Reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998; 27(6):1475-1482
- ⁴¹ Phillips PA, Keast P, Papadimitriou JM, Walters MN, Stanley NF. Chronical obstructive jaundice induce by

Reovirus 3 in weanling mice. *Pathology* 1969; 1(3):193-203

⁴² Riepenhoff-Talty M, Schaekel K, Clark F, Muelle W, Uhnoo I, Rossi T, Fisher J, Ogra P. Group A rotavirus produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res* 1993; 33(4):394-399

⁴³ Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ and al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *JID* 1996; 174:8-15

⁴⁴ Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia : Time-space clustering. *J Pediatr* 1982; 100(5):749-753

⁴⁵ Cocjin J, Rosenthal P, Buslon V, Luk L, Barajas L, Geller S, Ruebner B, French S. Bile ductule formation in fetal, neonatal, and infant livers compared with extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1996; 24(3):568-574

⁴⁶ Tagge DU, Tagge EP, Drongowski RA, Oldham KT, Coran AG. A long-term experience with biliary atresia. Reassessment of prognostic factors. *Ann Surg* 1991; 214(5):590-598

⁴⁷ Schweizer MHJ. Prospektive klinische und histologische Studie zur Pathogenese, Therapie und Prognose der Extrahepatischen Gallengangsatresie. Tettngang,2000

⁴⁸ Tan C, 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):1459-1464

⁴⁹ Yokoyama T, Copeland N, Jenkins N, Montgomery C, Elder F, Overbeek P. Reversal of left-right asymmetry : a situs inversus mutation. *Science* 1993; 260:679-682

⁵⁰ Mazziotti M, Willis L, Heuckeroth R, La Regina M, Swanson P, Overbeek P, Perlmutter D. Anomalous development of hepatobiliary sytem in the inv mouse. *Hepatology* 1999; 30(2):372-378

⁵¹ Ando K, Miyano T, Kimura K, Shimomura H, Ohya T. Congenital biliary atresia and congenital biliary dilatation in sibilings. *J Pediatr Surg* 1991; 26(12):1399-1400

⁵² Funaki N, Sasano H, Shizawa S, Nio M, Iwami D, Ohi R, Nagura H. Apoptosis and cell proliferation in biliary atresia. *J Pathol* 1998; 186:429-433

⁵³ Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard E.R. Immunohistochemie of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36(7):1017-1025

⁵⁴ Kobayashi H, Puri P, O'Brian DS, Surana R, Miyano T. Hepatic overexpression of MHC class 2 antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32(4):590-593

⁵⁵ Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1993; 16(2):114-117

⁵⁶ Dillon P, Belchis D, Tracy T, Cilley R, Hafer L, Krummel T. Increased expression of intercellular adhesion molecules in biliary atresia *Am J Pathol* 1994; 145(2):263-267

⁵⁷ Broomé U, Nemeth A, Hlutcrantz R, Schneynius A. Different expression of HLA-DR and ICAM-1 in livers from patients with biliary atresia and Byler's disease. *J Hepatol* 1997; 26:857-862

⁵⁸ Urushihara N., Iwagaki H, Yagi T, Kohka H, Kobashi K, Morimoto Y, Yoshino T, Tanimoto T, Kurimoto M, Tanaka N. Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of kupffer cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35(3):446-449

⁵⁹ Strazzabosco M, Spirli C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. *J*

⁶⁰ Vasquez J, Lopez Gutierrez JC, Gamez M, Lopez-Santamaria M, Murcia J, Larrauri J, Diaz MC, Jara P, Tovar JA. Biliary atresia and polysplenia syndrome: its impact on final outcome. *J Pediatr Surg* 1995; 30(3):485-487

⁶¹ Karrer F, Hall R, Lilly J. Biliary atresia and the polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg* 1991; 26(5):524-527

⁶² Hoffman MA, Celli S, Ninkov P, Rolles K, Calme RY. Orthotopic transplantation of the liver in children with biliary atresia and polysplenia syndrome : report of two cases. *J.Pediatr.Surg* 1998; 24(10):1020-1022

⁶³ Varela-Faschinetto G, Castaldo P, Fox I, Sudan D, Heffron T, Shaw B, Langnas A. Biliary atresia-Polysplenia syndrome. Surgical and clinical relevance in liver transplantation. *Ann Surg* 1998; 227(4):583-589

⁶⁴ Desmet V. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts : variations on the theme « ductal plate malformation ». *Hepatology* 1992; 16(4):1069-1083

⁶⁵ Lilly J, Chandra R. Surgical hazards of co-existing anomalies in biliary atresia. *Surg,Gyn,Obst* 1974; 139(1):49-54

⁶⁶ Lilly J, Starzl T. Liver transplantation in children with biliary atresia and vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 1974 ;9(5):707-714

⁶⁷ Lilly J, Karrer F, Hall R, Stellin G, Vasquez-Estevez J, Greenholz S, Wanek E, Schroter G. The Surgery of biliary atresia. *Ann Surg* 1989; 210(3):289-296

⁶⁸ Otte J-B, De Ville De Goyet J, Reding R, Hausleithner V, Sokal E, Chardot C, Debande B. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation : A review. *Hepatology* 1994 jul ;20(1 Pt 2):41S-48S

⁶⁹ Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, Chiba T and Kasai M. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985; 9(2):285-293

⁷⁰ Schweizer P, Kirschner HV, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis as rational basis for the hepatoporto-enterostomy. *Eur J Pediatr Surg* 1999 ;9(1):13-18

⁷¹ Miyano T, Fujimoto T, Ohya T, Shimomura H. Current concept of the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1993; 17(3):332-336

⁷² Ohi R. Surgical treatment of biliary atresia in the liver transplantation era. *Jpn J Surg* 1998; 28:1229-1232

⁷³ Wood P, Langnas A, Stratta R, Pillen T, Williams L, Lindsay S, Meiergerd D, Shaw B. Optimal therapy for patients with biliary atresia :portoenterostomy (« Kasai » procedures) versus primary transplantation. *J Ped Surg* 1990; 25(1):153-162

⁷⁴ Maksoud J, Fauza D, Silva M, Porta G, Miura I and Zerbini M. Management of biliary atresia in the liver transplantation era : A 15 years, single-center experience. *J Ped Surg* 1998; 33(1):115-118

⁷⁵ Smith E, Carson J, Tunell W, Hitch D, Pysher T. Improved results with hepatic portoenterostomy. *Ann Surgery* 1982; 195(6):746-755

⁷⁶ Okazaki T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Long-term post surgical outcome of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1999; 34(2):312-315

⁷⁷ Lawrence D, Howard E, Tzannatos C and Mowat A. Hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *Archives Disease Childhood* 1981; 56(6):460-463

⁷⁸ Vacanti J, Shamberger R, Eraklis A and Lillehei C. The therapy of biliary atresia combining the Kasai

portoenterostomy with liver transplantation : A single center experience. *J Ped Surg* 1990; 25(1):149-152

⁷⁹ Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, St-Vil D, Bensoussan A, Di Lorenzo M. Past and futur of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35(1):717-720

⁸⁰ Schweizer P, Lunzmann K. Extrahepatic bile duct atresia : how efficient is the hepatoportoenterostomy ?. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(3):150-154

⁸¹ Valayer J. Conventional treatment of biliary atresia: long-term results. *J Pediatr Surg* 1996; 31(11):1546-1551

⁸² Alagille D. Extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 1984; 4(1S):7S-10S

⁸³ Azarow K, Phillips M, Sandler A, Hagerstrand I, Superina R. Biliary atresia : Should all patients undergo a portoenterostomy ? *Ped Surg* 1997; 32(2):168-174

⁸⁴ Ohi R and Ibrahim M. Biliary atresia. *Seminars Ped Surg* 1992; 1:115-124

⁸⁵ Schweizer P, Schweizer M, Schellinger K, Kirschner H. J, Schittenhelm C. Prognosis of extrahepatic bile-duct atresia after hepatoportoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(5-6):351-355

⁸⁶ Houwen RHJ, Zwiersta RP, Severijnen RSVM, Bouquet J, Madern G, Vos A, Bax NMA, Heymans HSA and Bijleveld CMA. Prognostic of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1989; 64:214-218

⁸⁷ Valayer J, Gauthier F, Yandza T, Lababidi A, De Dreuzy O and Hamada H. Biliary atresia : Result of long-term conservative treatment and of liver transplantation. *Transplant Proceedings* 1993; 25(6):3290-3292

⁸⁸ Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat A and Howard R. Biliary atresia : The King's College Hospital Experience. *J Ped Surg* 1997; 32(3):479-485

⁸⁹ Bernard O. Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. *Archives Pédiatrie* 1998; 5(9):1031-1035

⁹⁰ Grigorescu J, Marinescu LE, Ionescu I. Atresie der äusseren Gallengänge. Hepatogastrostomie. Anhaltende Heilung noch nach 12 monaten. *Zentralblatt Chirurg* 1958; 9:597-604

⁹¹ Schweizer P, Kirschner H, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis as a basis for extended hepatoportoenterostomy for extrahepatic biliary atresia - A new surgical technique. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11(1):15-18

⁹² Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, Nose K, Tomimoto Y, Seki Y. Extensive dissection at the porta hepatis for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1994; 29(7):896-899

⁹³ Ando H, Seo T, Ito F, Kaneko K, Watanabe Y, Harada T, Ito T. A new portoenterostomy with division of the ligamentum venosum for treatment of biliary atresia: a preliminar report. *J Pediatr Surg* 1997; 32(11):1552-1554

⁹⁴ Hasegawa T, Fukui Y, Tanano H, Kobayashi T, Fukuzawa M, Okada A. Factor influencing the outcome of liver transplantation for biliary atresia. *J Ped Surg* 1997; 32(11):1548-1551

⁹⁵ Ohi R. A history of the Kasai operation: hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *World J Surg* 1988; 12(6):871-874

⁹⁶ Matory Y, Miyano T, Suruga K. Hepaticportoenterostomy as surgical therapy for biliary atresia. *Surg, Gyn. and Obst.* 1985; 161(16):541-544.

⁹⁷ Hirsig J, Kara O, Rickham PP. Experimental investigations into etiology of cholangitis following operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1978; 13(1):55-57

⁹⁸ Lilly JR, Altman RP. Hepatic portoenterostomy (the Kasai operation) for biliary atresia. *Surg* 1975; 78(1):76-

-
- ⁹⁹ Chiba T, Ohi R, Nio M, Ibrahim M. Late complications in long-term survivors of biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2(1):22-25
- ¹⁰⁰ Grosfeld J, Fitzgerald J, Predaina R, West K, Vane D and Rescorla F. The efficacy of hepatoportoenterostomy in biliary atresia. *Surgery* 1989; 106(4):692-701
- ¹⁰¹ Lally KP, Kanegaye J, Matsumura M, Rosenthal P, Sinatra F and Atkinson J. Perioperative factors affecting the outcome following repair of biliary atresia. *Pediatrics* 1989; 83:723-726
- ¹⁰² Endo M, Katsuma K, Yokohama J, Morikawa Y, Ikawa H, Kamagata S, Nakano M, Nirasawa Y, Ueno S. Extended dissection of the portahepatis and creation of an intussuscepted ileocolic conduit for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6):784-793
- ¹⁰³ Laurent J, Gauthier F, Bernard O, Hadchouel M, Odièvre M, Valayer J, Alagille D. Long-term outcome after surgery for biliary atresia. *Gastroenterology* 1990; 99:1793-1797
- ¹⁰⁴ Schoen B, Lee H, Sullivan K, Ricketts R. The Kasai Portoenterostomy : When is it too late ?. *J Pediatr Surg* 2001; 36(1):97-99
- ¹⁰⁵ Lowell JA, Shenoy S, Molleston J, Howard TK. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg* 1996; 131(5):493-496
- ¹⁰⁶ Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Reding R, Auvert B. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia ?. *J. Pediatr* 2001; 138(2):224-227
- ¹⁰⁷ Oh M, Hobeldin M, Chen T, Thomas DW, Atkinson JB. The Kasai procedure in the treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30(7):1077-1080; discussion 1080-1081.
- ¹⁰⁸ Nio M, Ohi R, Hayashi Y, Endo N, Ibrahim M and Iwami D. Current status of 21 patients who have survived more than 20 years since undergoing surgery for biliary atresia. *J Ped Surg* 1996; 31(3):381-384
- ¹⁰⁹ Matsuo S, Suita S, Kubota M, Shono K. Long-term results and clinical problems after portoenterostomy in patients with biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(3):142-145
- ¹¹⁰ Ryckmann F, Fisher R, Pedersen S, Dittrich V, Heubi J, Farrell M, Balistreri W, Ziegler M. Improved survival in biliary atresia patients in the present era of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1993 ;28(3):382-386
- ¹¹¹ Wu E.-T, Chen H.-L, Ni Y.-H, Lee P.-I, Hsu H.-Y, Lai H.-S, Chang M.-H. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. *Pediatr Surg Int* 2001; 17(5-6):390-395
- ¹¹² Gottrand F, Bernard O, Hadchouel M, Pariente D, Gauthier F, Alagille D. Late cholangitis after successful surgical repair of biliary atresia. *ADJC* 1991; 145(2):213-215
- ¹¹³ Lunzmann K, Schweizer P. The influence of cholangitis on the prognosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(1):19-23
- ¹¹⁴ Burnweit C, Coln D. Influence of diversion on the development of cholangitis after hepatoportoenterostomy for biliary atresia. *J Ped Surg* 1986; 21(12):1143-1146
- ¹¹⁵ Juncheng L, Giusheng L and Bingyao L. A Study on cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *Chinese Med J* 1997; 110(5):335-337
- ¹¹⁶ Gauthier F. Atrésie des voies biliaires. *Chirurgie digestive de l'enfant*. Doin

-
- ¹¹⁷ Lilly JR, Hitch DC. Postoperative ascending cholangitis following portoenterostomy for biliary atresia: Measures for control. *World J Surg* 1978; 2(5):581-587
- ¹¹⁸ Howard ER, Davenport M. The treatment of biliary atresia in Europe 1969-1995. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181(1):75-83
- ¹¹⁹ Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Ped Surg* 1997; 32(7):1103-1107
- ¹²⁰ Miner P, Gaito J. Bile flow in response to pharmacologic agents. *Bioch Pharma* 1979; 28(7):1063-1066
- ¹²¹ Karrer FM, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985; 20(6):693-695
- ¹²² McKiernan P, Baker A, Kelly D. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *The Lancet* 2000; 355(1):25-29
- ¹²³ Biliary atresia: Lessons from the Japanese experience. *The Lancet* 1980; 13:1283-1284
- ¹²⁴ Gartner J, Jaffe R, Malatack J, Zitelli B and Urbach A. Hepatic infarction and acute liver failure in children with extrahepatic biliary atresia and cirrhosis. *J Ped Surg* 1987; 22(4):360-362
- ¹²⁵ Howard E.R, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6):892-897
- ¹²⁶ Laurent J, Valayer J, Bernard O. Devenir après 10 ans de l'atrésie des voies biliaires initialement opérée selon la technique de Kasai. *Atrésie des voies biliaires*.
- ¹²⁷ Odièvre M. Long-term results of surgical treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1978; 2(5):589-593
- ¹²⁸ Bernard O. L'atrésie des voies biliaires: aspects médicaux. *Chirurgie hépato-biliaire de l'enfant*. Sauramps medical 1994
- ¹²⁹ Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepato-porto-enterostomy and its modifications. *Prog.ped.Surg.*1974; 6:5-52
- ¹³⁰ Kasai M, Suzuki S. A new operation for " non-correctable" biliary atresia: Hepatic porto-enterostomy. *Shujutsu* 1959; 13:733 (en japonais)
- ¹³¹ Genin B, McLin V, Belli D, Bugmann P, Mentha G, LeCoultré C. Atrésie des voies biliaires: une urgence médico-chirurgicale néonatale. *Med Hyg* 1999; 57:366-369
- ¹³² Redkar R, Davenport M, Howard E. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Ped Surg* 1998; 33(5):700-704
- ¹³³ LeCoultré C, Battaglin C, Bugmann P. and al: Biliary atresia ant orthotopic liver transplantation. 11 year experience in Geneva. *Swiss Surg* 2001; 7:199-204
- ¹³⁴ Chuang JH, Chen WJ, Lee SY, Chang NK. Prompt colonization of the hepaticojejunostomy and translocation of bacteria to liver after bile duct reconstruction. *J Pediatr Surg* 1998; 33(8):1215-1218
- ¹³⁵ Park W, Choi S, Lee H, Kim S, Zeon S, Lee S. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32(11):1555-1559
- ¹³⁶ Gauthier F. L'atrésie des voies biliaires: aspects chirurgicaux. *Chirurgie hépato-biliaire de l'enfant*. Ed. Sauramps medical 1994

¹³⁷ Chandra R, Altman P. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia : a histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; 93(2):196-200

¹³⁸ Dillon P, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36(1):80-85

¹³⁹ Gautier M, Jehan P, Odièvre M. Histologic study of biliary fibrous remnants in 48 cases of extrahepatic biliary atresia: correlation with postoperative bile flow restoration. *J pediatr* 1976; 89(5):704-709