

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**LES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE
L'ECHOGRAPHIE DANS L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2024

Par Khaled EKHLAS RAGAB EID

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Madame le Docteur Madeleine AUMAR

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mohamed EL FAYOUMI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AAT	Alpha-1-AntiTrypsine
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AH	Artère Hépatique
AVB	Atrésie des Voies Biliaires
BSEP	<i>Bile Salt Export Pump</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPRE	Cholangio-Pancréatographie Rétrograde par voie Endoscopique
CPRM	Cholangio-Pancréatographie par Résonance Magnétique
DS	Déviation Standard
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FN	Faux Négatifs
FP	Faux Positifs
GGT	Gamma Glutamyl-Transférerase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LR-	Rapport de Vraisemblance Négatif (<i>Likelihood Ratio</i>)
LR+	Rapport de Vraisemblance Positif (<i>Likelihood Ratio</i>)
MDR3	<i>MultiDrug Resistance 3</i>
NASPGHAN	<i>North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>

OR	<i>Odds-Ratio</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PFIC	<i>Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
Se	Sensibilité
SEED	Statistique, Evaluation, Economique, Data-management
Sp	Spécificité
TP	Tronc Porte
VN	Vrais Négatifs
VP	Vrais Positifs
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Sommaire

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Sommaire	5
Introduction.....	8
1 Généralités	8
2 Epidémiologie et pathogenèse	8
3 Classification	8
4 Clinique et biologie	9
5 Imagerie	9
5.1 Echographie	10
5.2 Scintigraphie hépato-biliaire	10
5.3 CPRM (cholango-pancréatographie par résonance magnétique).....	11
5.4 CPRE (cholango-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique)	13
6 Biopsie et anatomo-pathologie	14
7 Evolution, complications et pronostic.....	15
8 Prise en charge et traitement	16
9 Diagnostics différentiels.....	16
10 Objectifs de l'étude	17
Matériels et méthodes	19
1 Design de l'étude.....	19
1.1 Population étudiée.....	19
1.2 Type d'étude.....	19
1.3 Critères d'inclusion	19
1.4 Critères d'exclusion	19
2 Analyse de données	19
2.1 Extraction de données.....	19
2.2 Intervention de Kasai.....	20
3 Critère de jugement principal.....	21
4 Méthodologie	21
5 Analyse statistique.....	21
5.1 Significativité	22
6 Ethique et cadre réglementaire	22

Résultats.....	23
1 Description des patients à l'inclusion (Table 1)	23
1.1 Caractéristiques démographiques	24
1.2 Caractéristiques échographiques	25
1.2.1 Dysmorphie hépatique	25
1.2.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie	26
1.2.3 Contours des parois vésiculaires	27
1.2.4 Taille de la vésicule biliaire (mesures réalisées à jeun > 4h)	28
1.2.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45	29
1.2.6 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale.....	30
1.2.7 Présence d'un épanchement ascitique	31
1.2.8 Présence de voies de dérivations porto-systémiques	32
2 Comparaison entre les cas et les contrôles (Table 2).....	33
2.1 Dysmorphie hépatique.....	34
2.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie	34
2.3 Contours des parois vésiculaires.....	34
2.4 Taille de la vésicule biliaire	34
2.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45	34
2.6 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale	34
2.7 Présence d'un épanchement ascitique et de voies de dérivations porto-systémiques	34
3 Capacités diagnostiques des différents marqueurs échographiques	35
3.1 Dysmorphie hépatique.....	37
3.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie	37
3.3 Contours des parois vésiculaires.....	37
3.4 Taille de la vésicule biliaire	37
3.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45	38
3.6 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale	38
3.7 Présence d'un épanchement ascitique.....	38
3.8 Présence de voies de dérivations porto-systémiques.....	38
4 Analyse complémentaire multivariée	38
Discussion	41
1 Echographie	41
2 Discussion des résultats.....	41
2.1 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP)	41

2.2	Irrégularité des parois vésiculaires	41
2.3	Analyse combinée	41
2.4	Taille de la vésicule biliaire	42
2.4.1	Gallbladder ghost triad	42
2.5	Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale	42
2.6	Hypertension portale et complications de la cirrhose	43
2.7	Anomalies spléniques.....	43
2.8	Dysmorphie hépatique.....	44
3	Points forts et limites	44
4	Perspectives / significativité clinique.....	45
	Conclusion.....	46
	Liste des tables.....	47
	Liste des figures	48
	Références	49

Introduction

1 Généralités

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une cholangiopathie congénitale oblitérante progressive des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques.

Il peut s'agir d'une agénésie totale ou partielle (Figure 1), une obstruction ou une déformation des voies biliaires extra-hépatiques, entraînant une accumulation de bile. Cela occasionne une inflammation locale au niveau hépatique, et rend les voies biliaires d'amont non-fonctionnelles [1].

Sans traitement chirurgical précoce, l'AVB évolue rapidement vers une cirrhose biliaire.

2 Epidémiologie et pathogenèse

Sur le plan épidémiologique, l'AVB est considérée comme une maladie rare, avec une prévalence à la naissance estimée entre 1/15000 et 1/19000 en Europe et en Amérique du Nord. La prévalence la plus élevée a été rapportée au Taiwan (1/5000) [2–4].

La pathogenèse précise de l'AVB n'est à ce jour pas clairement élucidée, mais on suppose une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux, auto-immunitaires et infectieux [1]. Bien qu'il semble exister une part génétique, la maladie n'est pas identifiée comme étant héréditaire.

3 Classification

L'AVB est classiquement classée en deux sous-catégories : l'AVB embryonnaire et l'AVB post-natale.

L'AVB embryonnaire est la forme pathologique la plus fréquente, et désigne une anomalie de formation des voies biliaires au cours de l'embryogenèse.

Par opposition, l'AVB post-natale, plus rare, désigne une obstruction des voies biliaires secondaire à une inflammation ou une infection.

Cette cholangiopathie oblitérante touche d'abord les voies biliaires extra-hépatiques, mais la pathologie est ensuite caractérisée par un processus inflammatoire continu de l'ensemble de l'arbre biliaire, en partie secondaire à la cholestase, aboutissant à sa fibrose puis à sa destruction.

Dans les deux présentations de la pathologie, les canaux biliaires intra-hépatiques sont d'aspect fibreux, expliquant l'absence de dilatation des voies biliaires malgré l'obstruction complète [5].

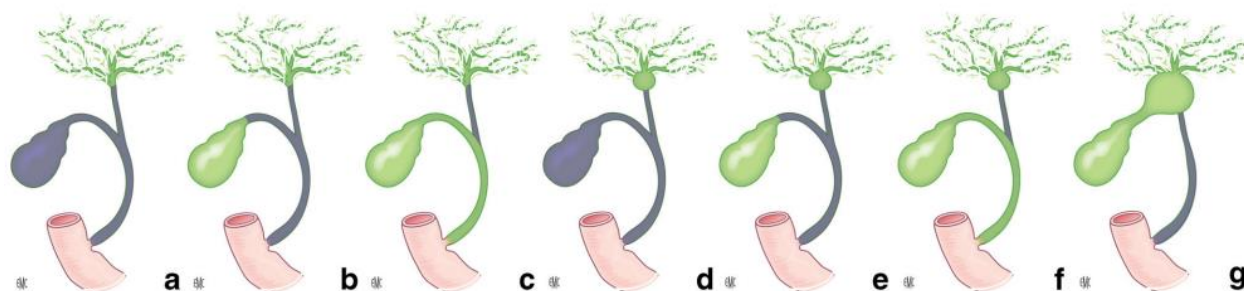


Fig. 1 Different types of biliary atresia — in grey the obstructed bile ducts or gallbladder, in green the patent parts. **a** Complete atresia of the extrahepatic bile duct and the gallbladder. This is the most frequent type, accounting for about 2/3 of patients. **b** Patent gallbladder with atretic cystic duct and extrahepatic bile duct. **c** Patent gallbladder, cystic duct

and choledochus with atretic main common bile duct. **d-g** Cystic forms with macrocyst at the liver hilum and variable atresia of the gallbladder and the extrahepatic bile ducts. Note that intrahepatic bile ducts are always pathological; hence, they do not display dilation. With permission from Pariente et al. [6]

Figure 1 - Types d'atrésie biliaire d'après Napolitano et al. [6]

4 Clinique et biologie

L'AVB étant une maladie congénitale, survenant au cours de la vie embryonnaire/péri-natale, les symptômes de cette pathologie se manifestent assez tôt, et sont aspécifiques, rendant le diagnostic difficile.

Sur le plan clinique, l'AVB sera caractérisée par un ictère néonatal persistant, pouvant être associé à une hépatomégalie. Il s'y associe une acholie et une cholurie, responsables d'un aspect de selles décolorées et d'urines foncées. Dans 10 à 20 % des cas, l'atrésie biliaire est dite syndromique, et peut être associée à d'autres malformations (splénomégalie, asplénie, polysplénie, malrotation intestinale, interruption de la veine cave inférieure, hétérotaxie ou situs inversus) [5,7]. Dans certains cas, on peut observer une anorexie, un retard de développement staturo-pondéral, et des manifestations hémorragiques. A terme, la maladie évolue vers la fibrose hépatique : peuvent donc apparaître les signes d'hypertension portale et de cirrhose.

Sur le plan biologique, la maladie est caractérisée par une cholestase avec hyperbilirubinémie conjuguée, associée à une augmentation marquée de gamma-glutamyltransférase (GGT) [8]. Dans les formes les plus sévères, il peut exister une carence en vitamine K, et un syndrome inflammatoire biologique.

5 Imagerie

Le tableau clinico-biologique étant peu spécifique, il est crucial de s'aider d'autres moyens diagnostiques afin d'étayer l'évaluation préopératoire de l'AVB.

Parmi ces méthodes diagnostiques, on retrouve :

- des examens invasifs : la biopsie hépatique, la cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique, la cholangiographie percutanée (procédure peu pratiquée),
- des examens non-invasifs : l'échographie abdominale. La scintigraphie hépatobiliaire et l'IRM peuvent apporter des éléments d'orientation, mais n'ont pas leur place, en raison de leurs faibles sensibilités.

Le diagnostic définitif n'est cependant confirmé qu'en per-opératoire, par la biopsie hépatique avec cholangiographie.

5.1 Echographie

L'échographie est un examen d'imagerie médicale non invasif et non-ionisant, ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste.

C'est un examen rapide, accessible dans un délai raisonnable, et permettant une analyse dynamique en temps réel, même chez un enfant agité, ce qui peut être un facteur limitant dans les autres techniques.

L'AVB étant une maladie dont le principal facteur pronostique de survie à court et à long terme est l'âge au moment du traitement, il est essentiel d'assurer un diagnostic rapide. L'échographie abdominale se présente donc comme une des techniques les plus appropriées au diagnostic.

Bien que l'échographie abdominale ne puisse, à elle seule, assurer le diagnostic définitif d'AVB, elle peut néanmoins mettre en évidence plusieurs signes évocateurs de la pathologie :

- **Vésicule biliaire absente** (pas de lumière vésiculaire visible) ou **hypoplasique** (seuil retenu entre 15 mm et 19 mm dans la littérature, selon différents auteurs [6]),
- **Contours irréguliers ou lobulaires de la vésicule biliaire.** A ces deux précédents signes, l'auteur singapourien Tan Kendrick y ajoute l'absence de ligne muqueuse échogène discernable pour définir la « *gallbladder ghost triad* » [9].
- « **Triangular cord sign** » : hyperéchogénicité fibreuse pré-portale, de développement secondaire aux remaniements fibro-inflammatoires et à l'oblitération fibreuse des voies biliaires, initialement décrite par Choi et al. [10], puis davantage développée par Lee et al.[11]
- Hyperartérialisation du foie, avec élargissement du calibre de l'artère hépatique et **augmentation du rapport artère hépatique / tronc porte (AH/TP)**. Ceci s'explique par une diminution de l'apport veineux porte dûe à l'installation de la fibrose hépatique. Le cut-off de 0.45 est le plus fréquemment retenu dans la littérature [12–14].
- **Signes de complications de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale** : dysmorphie hépatique, ascite, voies de dérivation porto-systémiques.
- **Anomalies spléniques** associées (souvent présentes dans l'AVB syndromique, principalement polysplénie, mais la splénomégalie et l'asplénie ont également été rapportées) [7,15,16].

5.2 Scintigraphie hépato-biliaire

La scintigraphie hépato-biliaire est une technique d'imagerie nucléaire fonctionnelle permettant d'évaluer la fonction hépatique et l'écoulement de la bile au sein des voies biliaires. Dans l'AVB, la scintigraphie est utilisée pour étudier l'écoulement du flux

biliaire vers le duodénum, et ainsi confirmer l'obstruction partielle ou complète des voies biliaires.

Une préparation en amont de plusieurs jours est nécessaire pour stimuler l'excrétion biliaire. Après injection intra-veineuse d'un traceur radioactif à base de Tc-99, on étudie la région hépatique en recueillant les rayonnements émis par le traceur radioactif à l'aide d'une gamma-caméra. En effet, le traceur étant généralement capté par les hépatocytes et excrété dans la bile, il sera observé un écoulement de l'isotope radioactif au sein du duodénum en condition modale [17].

Chez un patient porteur d'une cholangiopathie oblitérante, l'absence de passage significatif du traceur radioactif au sein du duodénum signe une obstruction partielle ou totale des voies biliaires, constituant ainsi un argument fonctionnel, non suffisant, en faveur du diagnostic d'AVB (Figure 2). Cet examen présente donc un rôle assez limité dans le diagnostic d'AVB, comme l'expliquent les guidelines ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) et NASPGHAN (North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) [18].

Cependant, la scintigraphie peut avoir un intérêt pour établir les diagnostics différentiels. Enfin, cet examen a également une utilité dans le suivi post-opératoire de l'efficacité des interventions de rétablissement de la continuité biliaire, par exemple après portoentérostomie chez les patients porteurs d'AVB.

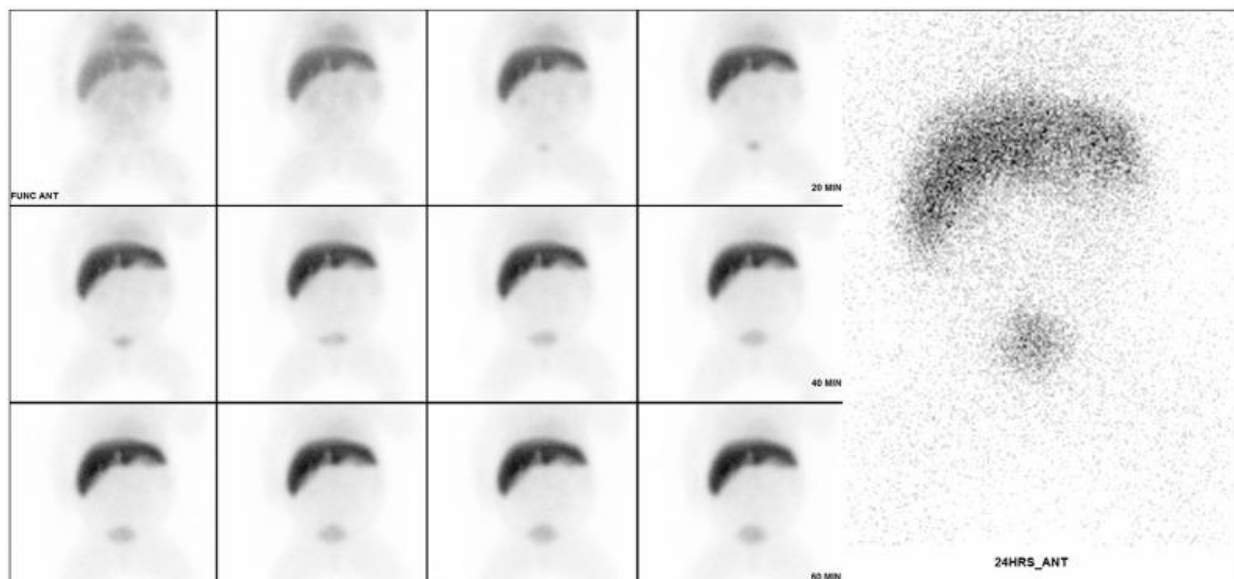


Figure 2 - Scintigraphie hépato-biliaire d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]

(la scintigraphie montre la rétention du traceur radioactif au sein du parenchyme hépatique, sans excrétion de traceur visible au sein de la vésicule biliaire, des voies biliaires ou des intestins).

5.3 CPRM (cholango-pancréatographie par résonance magnétique)

La cholango-pancréatographie par résonance magnétique est une technique d'imagerie médicale non-invasive utilisée dans l'évaluation des voies biliaires et du pancréas.

Dans l'AVB, la CPRM peut être pratiquée pour étudier l'anatomie des voies biliaires, et avoir ainsi des arguments en faveur d'une obstruction des voies biliaires, mais ne doit pas être l'examen de référence, comme l'expliquent les guidelines ESPGHAN et NASPGHAN [18].

Il s'agit d'une technique d'IRM dont l'étude est centrée sur la région hépato-biliaire, en pondération T2. L'examen est réalisé après préparation, en cocooning ou sous sédation.

La CPRM peut avoir un intérêt pour l'évaluation anatomique des voies biliaires et la mise en évidence de l'obstruction ou l'absence de canaux biliaires quand les autres techniques sont insuffisantes (Figure 3). Des signes complémentaires, comme un épaissement péri-portal ont été décrits [20].

Elle permet également d'évaluer d'autres complications éventuelles associées, telle que la fibrose hépatique par exemple. Par ailleurs, elle donne une cartographie anatomique détaillée des voies biliaires résiduelles, permettant ainsi de guider un potentiel geste chirurgical [21–29]. Néanmoins, elle reste très peu spécifique de l'AVB, les voies biliaires étant également difficilement vues en IRM chez 40% des nouveau-nés ne souffrant pas de cholestase [18,30].

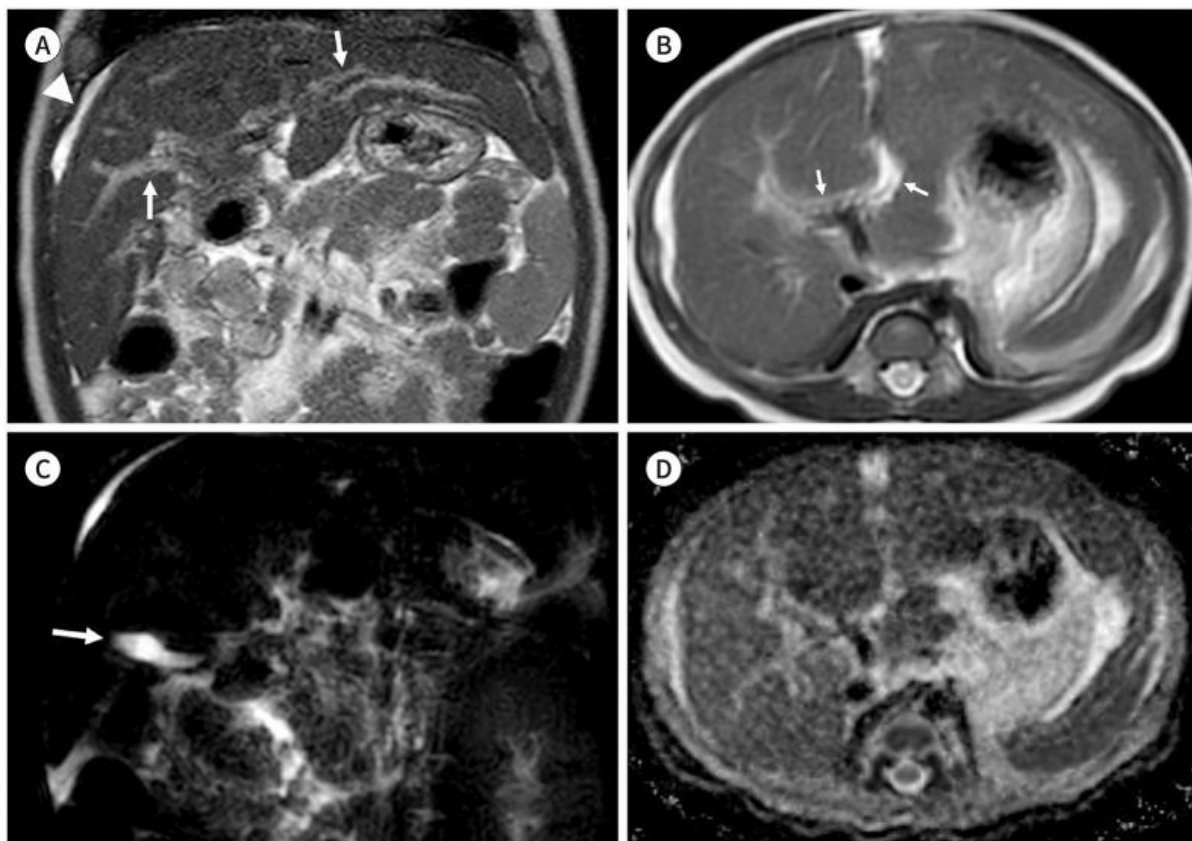


Figure 3 - CPRM d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]

A,B. Séquences en pondération T2 (A) images coronale et (B) axiale montrant un épaissement diffus péri-portal (flèches) en hypersignal, et un épanchement ascitique de faible abondance (tête de flèche). C. Séquence 3D mettant en évidence une vésicule biliaire dysmorphique d'aspect tubulaire (flèche), sans voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques visibles. D. Carte ADC du foie montrant des valeurs diminuées de l'ADC à $0.860 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ chez ce patient. ADC = apparent diffusion coefficient.

5.4 CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique)

La CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique) est une procédure invasive ayant un intérêt diagnostique et thérapeutique dans les pathologies biliaires et pancréatiques de manière générale. Dans le cadre de l'AVB, la CPRE est utilisée pour évaluer l'anatomie des voies biliaires et déterminer le degré d'obstruction [31].

Un endoscope souple est inséré par la bouche, pour arriver à l'estomac puis au duodénum. Ceci permet donc d'accéder à l'ampoule de Vater, à travers laquelle l'endoscope peut être positionné dans le canal cholédoque. Une fois en position, du produit de contraste est injecté au sein du canal, pour opacifier les voies biliaires, et visualiser l'anatomie sous contrôle scopique. Le résultat permet alors une étude anatomique des voies biliaires, confirmant l'atrésie des voies biliaires, et une évaluation de l'extension des lésions obstructives (Figure 4).

La CPRE peut avoir un intérêt diagnostique dans les cas où le reste des examens complémentaires n'apportent pas d'arguments suffisants pour poser le diagnostic. Cependant, cette technique présente quelques limites : elle est ionisante (contrôle scopique), nécessite une anesthésie générale, requiert un matériel endoscopique spécifique pour les nouveau-nés et n'est pas disponible dans tous les centres. Son intérêt principal reste pour le suivi des patients après traitement chirurgical par portoentérostomie [31–34].

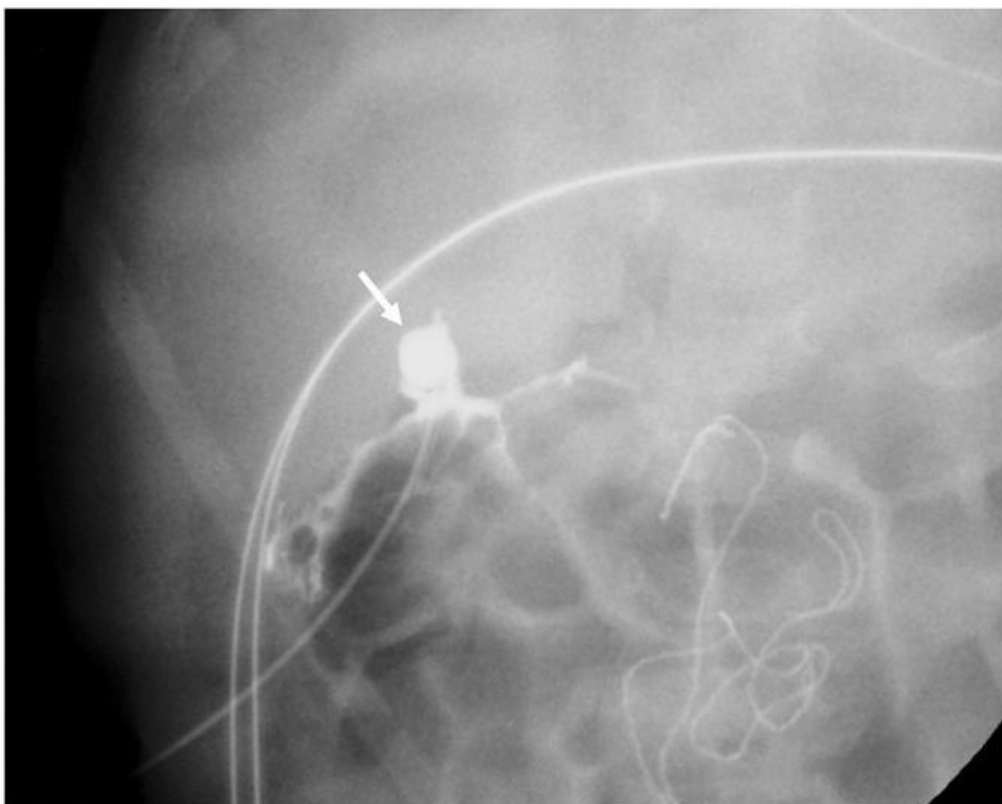


Figure 4 - Cholangiographie per-opératoire d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]

(la cholangiographie per-opératoire montre une vésicule biliaire présentant des parois irrégulières (flèche), et une extravasation de produit de contraste sans opacification de voies biliaires intra-hépatiques ou extra-hépatiques ou excrétion de contraste dans le duodénum).

6 Biopsie et anatomo-pathologie

La biopsie hépatique demeure très pratiquée dans la majorité des centres pédiatriques pour le diagnostic d'AVB, et reste la référence dans ce cadre. A noter, si réalisée trop précocement, elle peut donner lieu à des faux négatifs [35,36].

Elle peut être réalisée soit :

- Par voie percutanée sous guidage échographique,
- Par voie transjugulaire, en cas de contre-indications à la biopsie percutanée,
- Par voie chirurgicale : dans certaines situations, une biopsie hépatique peut être réalisée pendant une intervention chirurgicale plus invasive, telle qu'une exploration chirurgicale ou une procédure de dérivation biliaire.

Les prélèvements sont ensuite envoyés en anatomopathologie.

Sur le plan histologique, on observe [37–45] :

- Des lésions de cholangite, secondaire à l'important afflux de cellules immunitaires. Cet infiltrat à prédominance lymphocytaire et macrophagique est responsable de l'inflammation chronique observée au sein des canalicules biliaires, puis des canaux biliaires et des espaces péri-portaux.
- Une fibrose du parenchyme hépatique, secondaire à l'inflammation chronique et à la destruction progressive des voies biliaires ; de topographie péri-portale.

La fibrose et l'inflammation chronique vont ensuite aboutir à une obstruction partielle ou totale des voies biliaires, entraînant une rétention de la bile, responsable de l'ictère clinique observé chez les enfants atteints d'AVB.

En réponse à l'obstruction et à la destruction des espaces portaux, on peut observer une prolifération ductulaire réactive réparatrice, avec prolifération aberrante de petits canalicules biliaires dans les espaces portaux adjacents aux canaux biliaires obstrués (Figure 5). Néanmoins, cette prolifération ductulaire vicariante est insuffisante pour restaurer la fonction biliaire normale, et les néo-calicules finissent par s'obstruer [36,46].

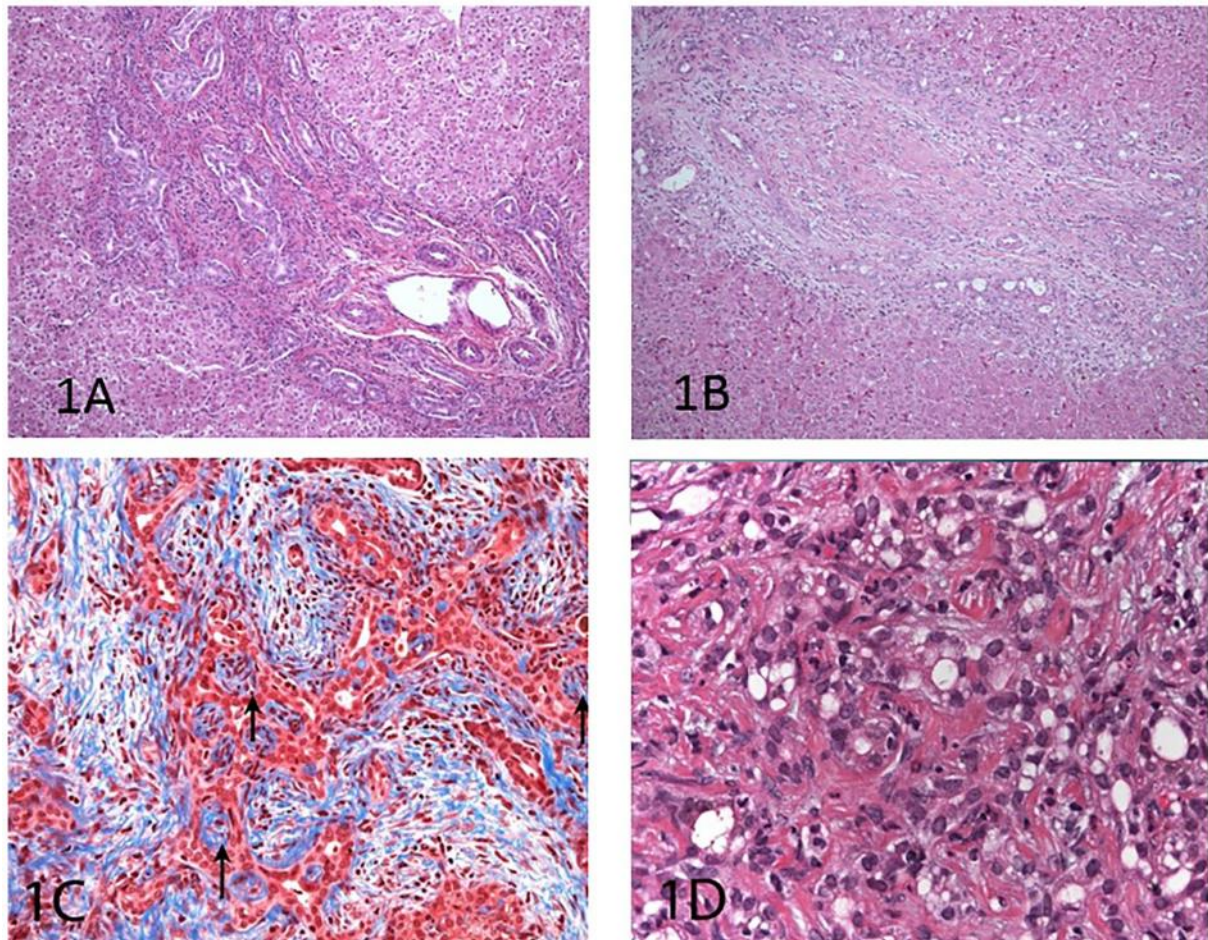


Figure 5 - Biopsies hépatiques chez plusieurs enfants atteints d'AVB, d'âge différent, d'après Russo et al. [45]

(1A. Enfant de 38 jours : élargissement du tractus porte, avec prolifération centrale de canalicules biliaires (Hematoxylin-eosin, magnification X200). 1B. Enfant de 55 jours : prolifération ductulaire prédominant sur la plaque limitante (Hematoxylin-eosin (H+E), X 200). 1C. Enfant de 68 jours : plaque ductale caractérisée par une prolifération canaliculaire circlinée complexe, de topographie périvasculaire (flèches), avec œdème stromal portal. Cet enfant ne présentait pas de malformation extra-hépatique. (Masson-Trichrome, X200). 1D. Enfant de 78 jours : lésions canalaire biliaires extensives, se manifestant par une vacuolisation marquée des cellules épithéliales proliférantes (H+E, X 400)).

7 Evolution, complications et pronostic

Le diagnostic rapide de l'AVB au cours de la période néonatale est crucial. En effet, le traitement chirurgical est d'autant plus efficace qu'il est réalisé précocement (idéalement entre 30 jours et 60 jours de vie).

Ainsi, l'âge au moment de la chirurgie est le principal facteur de pronostic à court et à long terme. Plus le traitement chirurgical est retardé, plus l'enfant est exposé aux risques de complications ; notamment l'hypertension portale et la fibrose hépatique, aboutissant à la cirrhose (et au stade terminal, à l'insuffisance hépatique).

8 Prise en charge et traitement

Le traitement de référence de l'AVB consiste en une intervention chirurgicale permettant le drainage de la bile vers le tube digestif.

L'intervention de Kasai consiste en une extraction totale de la fibrose hilaire secondaire, suivie d'une porto-entérostomie (anastomose bilio-entérique, de type Roux-en-Y, Figure 6) [47–49].

La porto-entérostomie de Kasai permet un drainage biliaire satisfaisant ainsi que la normalisation du taux de bilirubinémie dans près de 50% des cas [50].

Sans traitement chirurgical, l'AVB évolue rapidement vers la cirrhose hépatique, et il est souvent nécessaire d'avoir recours à une transplantation hépatique précoce (50% des cas).

Néanmoins, même avec un traitement précoce, de nombreux patients atteints d'AVB peuvent développer une cirrhose et nécessiter une transplantation hépatique.

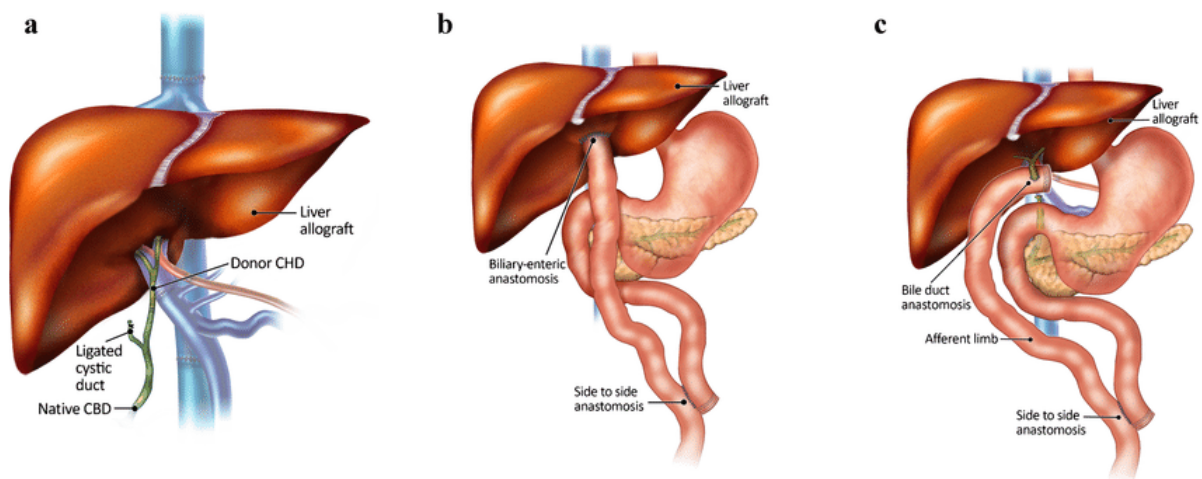


Figure 6 - Types d'anastomoses biliaires, illustrées dans un exemple de transplantation hépatique, d'après Monroe et al. [49]

(a) Anastomose termino-terminale standard. (b) Hépatico-jéjunostomie Roux-en-Y. (c) Porto-entérostomie de Kasai. CBD = voie biliaire principale, CHD = canal hépatique

9 Diagnostics différentiels

Les étiologies de cholestase peuvent être multiples (infection/hépatite, maladie métabolique, malformations, déficience hormonale...), le diagnostic différentiel se fait sur la nature de la cholestase (ictérique ou non), la temporalité, les anomalies associées et le contexte clinico-biologique.

→ **Le syndrome d'Alagille** [51,52] est une maladie autosomique dominante à faible pénétrance, se manifestant par un ictère néonatal lié à une hyperbilirubinémie conjuguée, avec paucité des voies biliaires intra-hépatiques, ce qui peut rendre le diagnostic différentiel plus compliqué, même en histologie.

On retiendra néanmoins que le syndrome d'Alagille est également caractérisé par des anomalies cardiaques (sténose pulmonaire, CIA, CIV pouvant aller jusqu'à la tétralogie de Fallot), et des anomalies ophtalmologiques (embryontoxon, rétinopathie pigmentaire, anomalies du segment antérieur...). On retrouve des malformations vertébrales et squelettiques, un hypertélorisme avec faciès caractéristique. Peuvent s'y ajouter des malformations rénales, une hypothyroïdie, une hépatosplénomégalie.

Sur le plan biologique, on peut observer une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie en plus de l'hyperbilirubinémie, ainsi que des stigmates de coagulopathie.

Le séquençage de l'ADN permet de confirmer le diagnostic.

→ **Le déficit en α -1-antitrypsine** [35,36,53,54] : maladie métabolique héréditaire de faible prévalence, définie par une diminution significative du taux sanguin d'alpha-1-antitrypsine (AAT). Dans les formes évoluées, la maladie peut se présenter cliniquement par des lésions hépatiques chroniques (fibrose évoluant vers la cirrhose dans 10% des cas) ou des lésions respiratoires (emphysème, bronchiectasies), mais les deux atteintes sont rarement simultanées. Plus rarement, la maladie peut se manifester par une panniculite ou une vascularite.

L'imagerie et la clinique étant peu spécifiques, le diagnostic différentiel peut être compliqué, et se base sur un dosage sérique d'AAT et sur un test de génétique moléculaire.

→ **La cholestase intrahépatique familiale progressive (PFIC)** [55] : c'est un groupe de pathologies à transmission autosomique récessive, altérant la sécrétion biliaire. La maladie s'exprime plus ou moins tôt dans l'enfance selon le phénotype, et se manifeste cliniquement par une cholestase anictérique progressive avec hépatomégalie, ce qui peut rendre le diagnostic différentiel avec l'AVB plus difficile, en imagerie ou en histologie. Le diagnostic est un diagnostic d'élimination, et c'est l'analyse en immunohistochimie de l'expression hépatocytaire de certaines protéines (MDR3 et BSEP) et l'étude de la composition en lipides de la bile qui vont suggérer le diagnostic, qui sera ensuite confirmé par biologie moléculaire.

→ **La choledocholithiase infantile** : pouvant être responsable de cholestase néonatale, le diagnostic différentiel est aisé en échographie (dilatation des voies biliaires, permettant d'exclure le diagnostic d'AVB).

Plus rarement, des déficiences hormonales ou des infections peuvent avoir une présentation atypique, et mimer initialement un tableau pouvant être évocateur d'AVB [6].

10 Objectifs de l'étude

L'AVB est une pathologie de mauvais pronostic en cas de retard thérapeutique. Le diagnostic précoce est donc d'une grande importance, et est le but principal de

l'imagerie. Néanmoins, la différenciation de l'AVB d'autres causes de cholestase néonatale peut s'avérer difficile.

L'objectif de notre travail est d'étudier les performances diagnostiques de l'échographie abdominale pour le diagnostic d'AVB, et d'en définir les signes les plus pertinents. Le but étant de permettre une prise en charge rapide et d'éviter au maximum la nécessité de greffe hépatique précoce.

Matériels et méthodes

1 Design de l'étude

1.1 Population étudiée

Les patients ont été échantillonnés à partir du registre des enfants hospitalisés dans le service de gastropédiatrie pour ictère néonatal persistant, entre septembre 1997 et juin 2023. Il s'agissait d'enfants dont l'âge était compris entre 0 et 12 mois.

1.2 Type d'étude

L'étude est de nature analytique rétrospective monocentrique, de type cas-contrôle, réalisée dans le service d'imagerie pédiatrique du Professeur BOUTRY (Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalo-Universitaire – CHU de Lille, France), entre septembre 1997 et juin 2023.

1.3 Critères d'inclusion

Ont été inclus les enfants se présentant pour ictère néonatal avec hyperbilirubinémie (définie par un taux de bilirubinémie $> 15\mu\text{mol/l}$), et suspicion clinique d'AVB, ayant bénéficié à la fois :

- d'une échographie abdominale, avec un compte rendu uniformisé (grille de lecture systématisée) détaillant la présence ou l'absence des principaux signes échographiques d'AVB, recueillis de façon prospective, et disponible sur logiciel Sillage®. Cette grille est issue d'un travail commun entre les services de gastro-pédiatrie et de d'imagerie pédiatrique du CHU de Lille,
- et d'une intervention chirurgicale avec biopsie diagnostique.

Parmi eux, sont considérés comme « cas » les enfants ayant une preuve histologique d'AVB. Sont considérés comme « contrôles » les enfants ayant eu un diagnostic d'ictère d'étiologie autre que l'AVB.

1.4 Critères d'exclusion

Ont été exclus les enfants ayant eu une échographie abdomino-pelvienne ou un examen incomplet, non concluant.

2 Analyse de données

2.1 Extraction de données

Les données ont été extraites à partir du dossier informatisé (disponible via la plateforme Sillage®). Le recueil comportait les informations démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et paracliniques. Les données radiologiques relatives à l'échographie étaient issues des comptes rendus d'imagerie, qui reprenaient systématiquement les signes étudiés. Les données cliniques et les

informations relatives au patient étaient issues des courriers de suivi du médecin gastro-entérologue lors des consultations de suivi.

Concernant les données cliniques et biologiques, ont été relevés l'âge au moment de l'échographie diagnostique, le sexe de l'enfant, la bilirubinémie.

A partir des comptes-rendus échographiques, ont été rapporté :

- Taille et morphologie hépatique : une dysmorphie hépatique étant définie par des contours irréguliers du parenchyme hépatique,
- Anomalie splénique (splénomégalie ou polysplénie, définie par la présence de plusieurs formations tissulaires spléniques accessoires),
- Taille de la vésicule biliaire, en mm (0 mm si absente ou atrétique), mesurée dans son plus grand axe bipariétal,
- Contours de la paroi vésiculaire (réguliers ou non, une irrégularité pariétale étant définie par la perte de l'aspect lisse et net des parois vésiculaires sur son versant hépatique),
- Diamètre de l'artère hépatique (AH) et du tronc porte (TP), nécessaires pour le calcul du rapport AH/TP, mesurés simultanément en coupe axiale ou en coupe longitudinale,
- Présence ou non du *triangular cord sign*, définie par une hyperéchogénicité d'au moins 3 mm, en avant du tronc porte,
- Présence ou non d'ascite, définie comme un liquide anéchogène en péri-hépatique, inter-anses ou en situation pelvienne déclive,
- Présence ou non de voies de dérivations porto-systémiques, définie par des vaisseaux habituellement non présents, en péri-œsophagien, péri-gastrique, péri-hépatique, péri-ombilical, ou encore au sein de l'espace spléno-rénal.

Ces éléments radiologiques sont collectés à partir du PACS du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (Philips iSite®) et des comptes rendus d'imagerie. Les échographies étaient nécessairement réalisées par un radiologue sénior spécialisé en imagerie pédiatrique. Elles ont été réalisées sur un échographe Toshiba Aplio 500 ® ou un échographe GE Logiq E10 ®.

Durant le suivi évolutif des enfants, certains ont pu bénéficier de multiples échographies : seule la première était retenue dans l'étude, notamment avant toute intervention chirurgicale, qu'elle soit à visée conservatrice (Kasai) ou curative (greffe hépatique).

Les tailles de la rate et du foie devant être corrélées à l'âge, un calcul de la déviation standard à partir des abaques internationaux a été réalisé. La mesure obtenue était confrontée aux tailles des rates et des foies chez les enfants de même sexe et de même âge. Était considérée comme splénomégalie une rate de taille $> + 2$ DS, comme hépatomégalie un foie de taille $> + 2$ DS.

2.2 Intervention de Kasai

La porto-entérostomie de Kasai consiste à reconstituer la voie biliaire principale après extraction chirurgicale de la plaque hilaire, en montant une anse jéjunale au niveau de

la plaque hilaire du foie. Ceci est réalisé après résection des remaniements fibreux sur la voie biliaire résiduelle.

Cette intervention était réalisée dans le service de chirurgie pédiatrique par un chirurgien pédiatre sénior expérimenté. Les comptes-rendus opératoires sont récupérables sur la plateforme Sillage®.

3 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal portait sur les critères échographiques sus-décrits (pris individuellement ou combinés). Ces critères étaient considérés comme variable qualitative « normale ou pathologique » en fonction de leur présence ou de seuils définis selon la littérature.

Le gold standard pour déterminer le diagnostic d'AVB reposait sur les résultats histologiques de la biopsie per-opératoire (oblitération d'une voie biliaire extra-hépatique confirmée en anatomo-pathologie).

4 Méthodologie

Afin d'apporter une réponse à l'objectif principal de l'étude, nous avons comparé les performances diagnostiques de l'échographie, au résultat de la biopsie per-opératoire pour le diagnostic d'AVB.

Les variables échographiques étaient considérées de façon qualitative en "normale" ou "pathologique" selon les critères ou les seuils définis préalablement.

Ont été calculé pour chaque facteur, seul ou combiné :

- Sensibilité ($Se = VP / (VP+FN)$), exprimée en %,
- Spécificité ($Sp = VN / (VN+FP)$), exprimée en %,
- Valeur prédictive positive ($VPP = VP / (VP+FP)$), exprimée en %,
- Valeur prédictive négative ($VPN = VN / (VN+FN)$), exprimée en %,
- Rapport de vraisemblance positif ($LR+ = Se / (1-Sp)$),
- Rapport de vraisemblance négatif ($LR- = (1-Se) / Sp$).

(avec VP = vrai positif, FP = faux positif, VN = vrai négatif, FN = faux négatif)

Si l'analyse portait sur des variables combinées, la combinaison était considérée comme positive, dès que l'un des paramètres était pathologique.

L'objectif secondaire de l'étude était de mettre en évidence les signes échographiques les plus pertinents en échographie pour le diagnostic d'AVB.

5 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4) et conduite à l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Les comparaisons entre les signes échographiques des patients avec atrésie des voies biliaires confirmée par chirurgie et les patients avec cholestase pour autre cause ont été réalisées par des tests de Student pour les variables quantitatives et des tests du Chi-2 pour les variables catégorielles.

L'analyse de la performance diagnostique de la taille de la vésicule biliaire en échographie pour identifier nos deux groupes a été faite par l'estimation de l'aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) et son intervalle de confiance à 95% et l'incidence de Youden a été utilisé pour rechercher le seuil optimal.

5.1 Significativité

Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

6 Ethique et cadre réglementaire

La déclaration du travail à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des libertés), a été réalisée via l'intranet du CHU de Lille. L'étude rétrospective ne modifiait pas la prise en charge habituelle, et aucune intervention supplémentaire n'était nécessaire. Enfin, il existe sur chacun des comptes-rendus d'échographie une mention indiquant que les données recueillies pouvaient être utilisées à des fins de recherche. Aucun parent, ni enfant parmi ceux ayant l'âge de comprendre l'information ou la majorité légale, ne s'est opposé à l'utilisation de leurs données personnelles à des fins de recherche.

Résultats

1 Description des patients à l'inclusion (Table 1)

La présente étude a analysé au total 194 enfants, tous ayant présenté une hyperbilirubinémie. Tous les enfants ont bénéficié d'une échographie. Parmi ces derniers, 97 avaient une AVB (50%).

Table 1 - Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Variable			
Nom	Unité	Descriptif	N=194
Groupe	N(%)	Contrôle	97 (50.0)
		AVB	97 (50.0)
		Données manquantes	0
Bilirubinémie élevée	N(%)	Elevée	194 (100.0)
		Données manquantes	0
Sexe	N(%)	Féminin	97 (50.0)
		Masculin	97 (50.0)
		Données manquantes	0
Dysmorphie hépatique à l'échographie	N(%)	Absence	172 (88.7)
		Présence	22 (11.3)
		Données manquantes	0
Splénomégalie, asplénie ou polysplénie en échographie	N(%)	Absence	160 (82.5)
		Présence	34 (17.5)
		Données manquantes	0
Contours des parois vésiculaires au diagnostic	N(%)	Réguliers	116 (59.8)
		Irréguliers	78 (40.2)
		Données manquantes	0
Rapport AH/TP > 0.45	N(%)	Non	107 (55.2)
		Oui	87 (44.8)
		Données manquantes	0
Hyperéchogénéicité triangulaire péri-portale	N(%)	Absence	116 (59.8)

Variable			
Nom	Unité	Descriptif	N=194
Présence d'un épanchement ascitique	N(%)	Présence	78 (40.2)
		Données manquantes	0
		Absence	173 (89.2)
		Présence	21 (10.8)
Voies de dérivations porto-systémiques	N(%)	Données manquantes	0
		Absence	193 (99.5)
		Présence	1 (0.5)
		Données manquantes	0
Age au diagnostic échographique	N(%)	1 : < 2 semaines	33 (17.0)
		2 : entre 2 et 4 semaines	42 (21.6)
		3 : entre 4 et 12 semaines	97 (50.0)
		4 : entre 12 et 24 semaines	14 (7.2)
		5 : > 24 semaines	8 (4.1)
		Données manquantes	0
Taille de la vésicule biliaire en échographie	N		194
		Données manquantes	0
		Moyenne ± Ecart-type	18.1 ± 13.4
		Médiane (Q1;Q3)	18.0 (8.0 ; 27.0)
		Minimum Maximum	0.0 60.0

1.1 Caractéristiques démographiques

La population de l'étude était composée de 97 garçons (50.0%) et 97 filles (50.0%).

Parmi eux, au moment du diagnostic échographique, 33 avaient entre 0 et 2 semaines de vie (17.0%), 42 avaient entre 2 semaines et 1 mois de vie (21.6%), 97 avaient entre 1 mois et 3 mois de vie (50%), 14 avaient entre 3 mois et 6 mois de vie (7.2%) et 8 enfants avaient plus de 6 mois (4.1%, Table 1).

Dans le groupe AVB, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 5,5 semaines, l'âge médian était de 6 semaines.

1.2 Caractéristiques échographiques

1.2.1 Dymorphie hépatique

22 enfants présentaient une dymorphie hépatique (Figure 7) au moment de l'échographie (11.3%, Table 1).

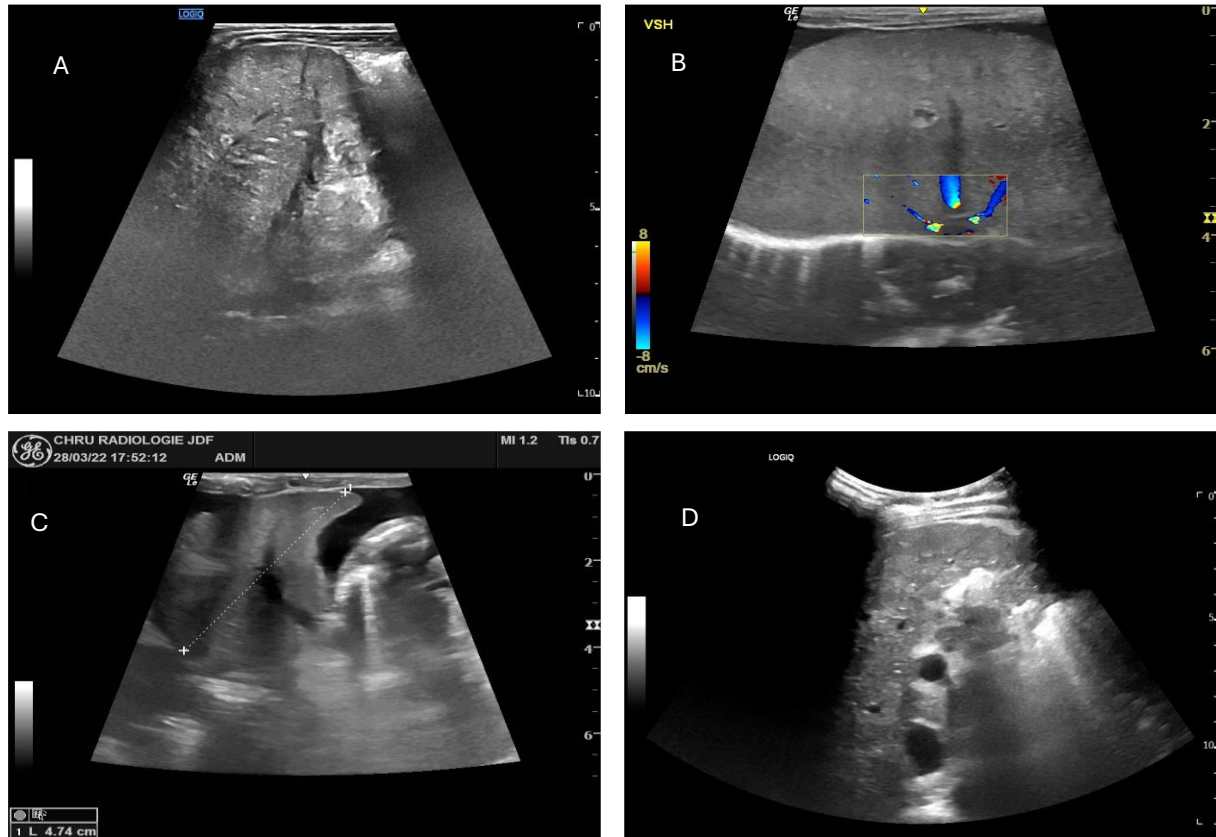


Figure 7 - Exemples de dymorphie hépatique chez des enfants d'âge différent suivis pour AVB.

- A.** *Enfant de 8 mois : notez l'hétérogénéité du parenchyme hépatique.* **B.** *Enfant de 11 mois : notez les contours irréguliers du foie et l'aspect hétérogène du parenchyme hépatique.* **C.** *Enfant de 1 an, après intervention de Kasai : dymorphie hépatique aux contours irréguliers, avec épanchement ascitique péri-hépatique.* **D.** *Enfant de 14 ans : suivi à distance après intervention de Kasai : notez l'aspect irrégulier polylobé du foie, témoignant de complication a type d'hépatopathie chronique.*

1.2.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie

34 enfants présentaient une anomalie splénique (Figure 8) au moment de l'échographie (17.5%).

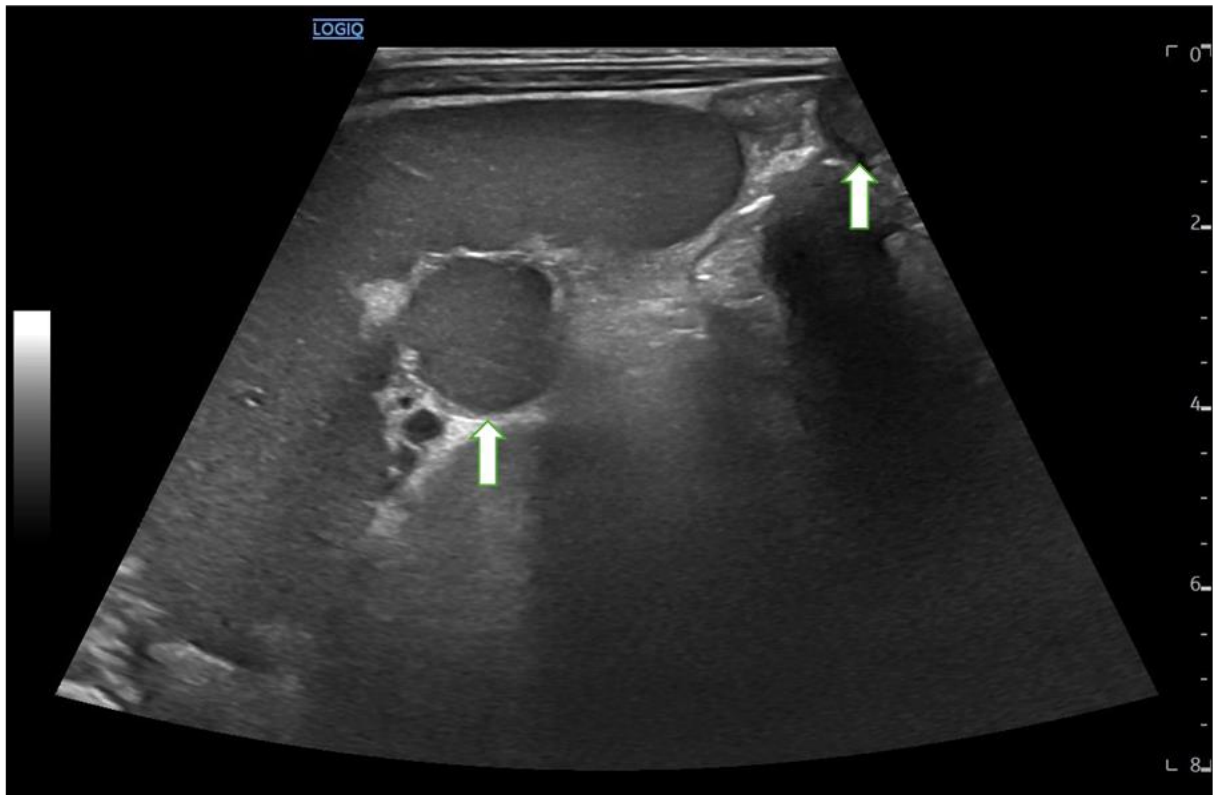


Figure 8 - Exemple de forme syndromique d'AVB chez une enfant de 4 mois. Notez la splénomégalie et les ilots de rates accessoires (flèches)

1.2.3 Contours des parois vésiculaires

La paroi de la vésicule biliaire était lisse et régulière chez 116 enfants (59.8%), et présentait un aspect irrégulier ou festonné (Figure 9) chez 78 enfants (40.2%).

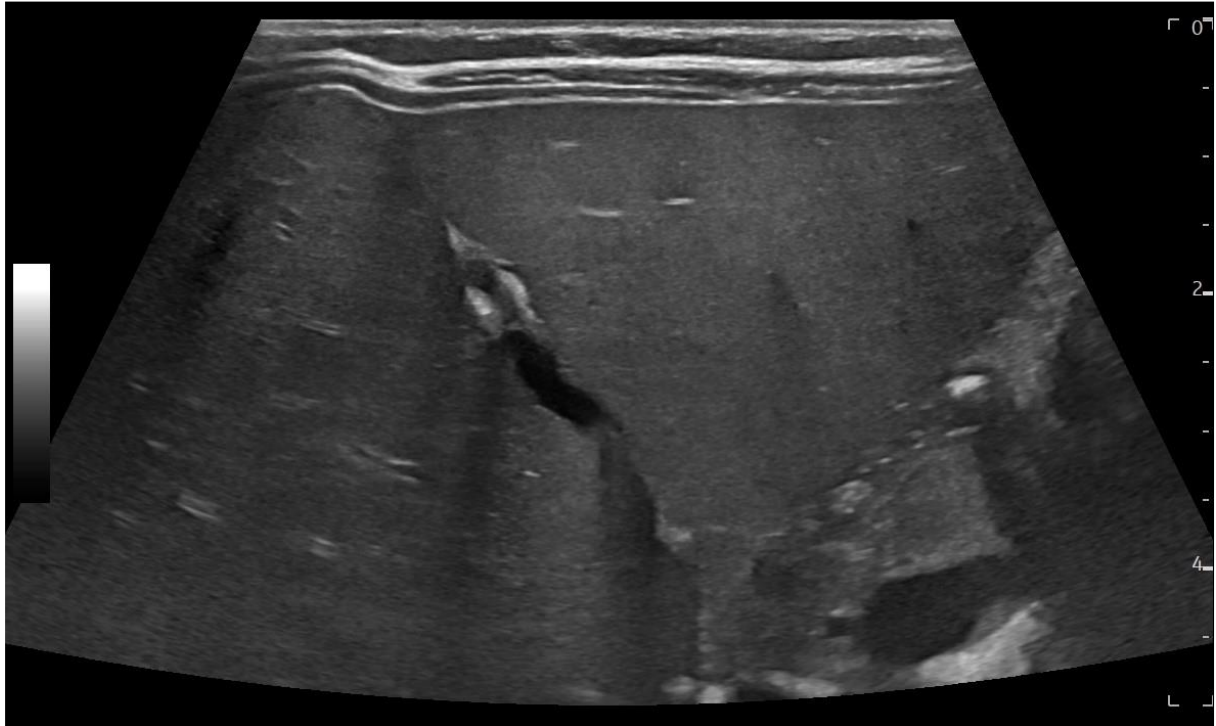


Figure 9 – Exemple de contours irréguliers de la vésicule biliaire chez un enfant de 3 mois, atteint d'AVB. Notez l'aspect de "paroi fantôme".

1.2.4 Taille de la vésicule biliaire (mesures réalisées à jeun > 4h)

La taille médiane de la vésicule biliaire dans la population étudiée (Figure 10) était de 18 mm (Q1: 8 mm - Q3: 27 mm).



*Figure 10 – Exemple de taille diminuée de la vésicule biliaire chez un enfant de 3 mois atteint d'AVB.
Distance 1 évaluée à 7 mm.*

1.2.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45

87 enfants de la population étudiée présentaient un rapport AH/TP augmenté (44.8%), soit un rapport supérieur à 0.45 (Figure 11).

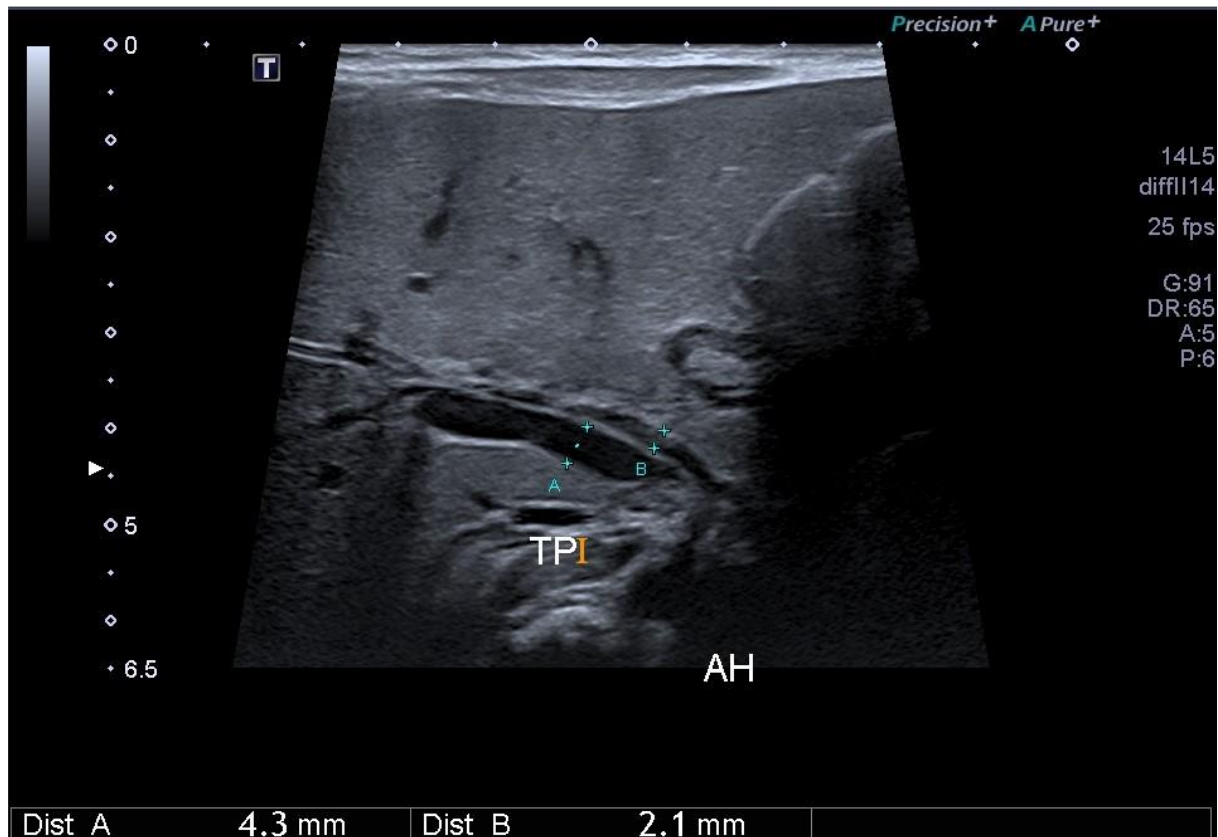


Figure 11 - Exemple d'hyperartérialisation du foie chez un enfant de 28 jours atteint d'AVB, avec un rapport AH/TP > 0.45. Distance A = TP = 4.3 mm, Distance B = AH = 2.1 mm.

1.2.6 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale

78 enfants présentaient en échographie une hyperéchogénicité triangulaire péri-portale (Figure 12) ou "triangular cord sign" (40.2%).



Figure 12 - Exemple de "triangular cord sign" chez un enfant de 3 mois atteint d'AVB. Notez la plage d'hyperéchogénicité en regard de la paroi antérieure de la branche portale droite. Distance 1 évaluée à 4 mm.

1.2.7 Présence d'un épanchement ascitique

Il y avait de l'ascite (Figure 13) chez 21 patients au moment du diagnostic (10.8%).



Figure 13 - Exemple d'ascite de grande abondance chez un enfant de 6 mois suivi pour AVB

1.2.8 Présence de voies de dérivations porto-systémiques

Il y avait des voies de dérivations porto-systémiques (Figure 14) chez 1 patient au moment du diagnostic (0.5%).

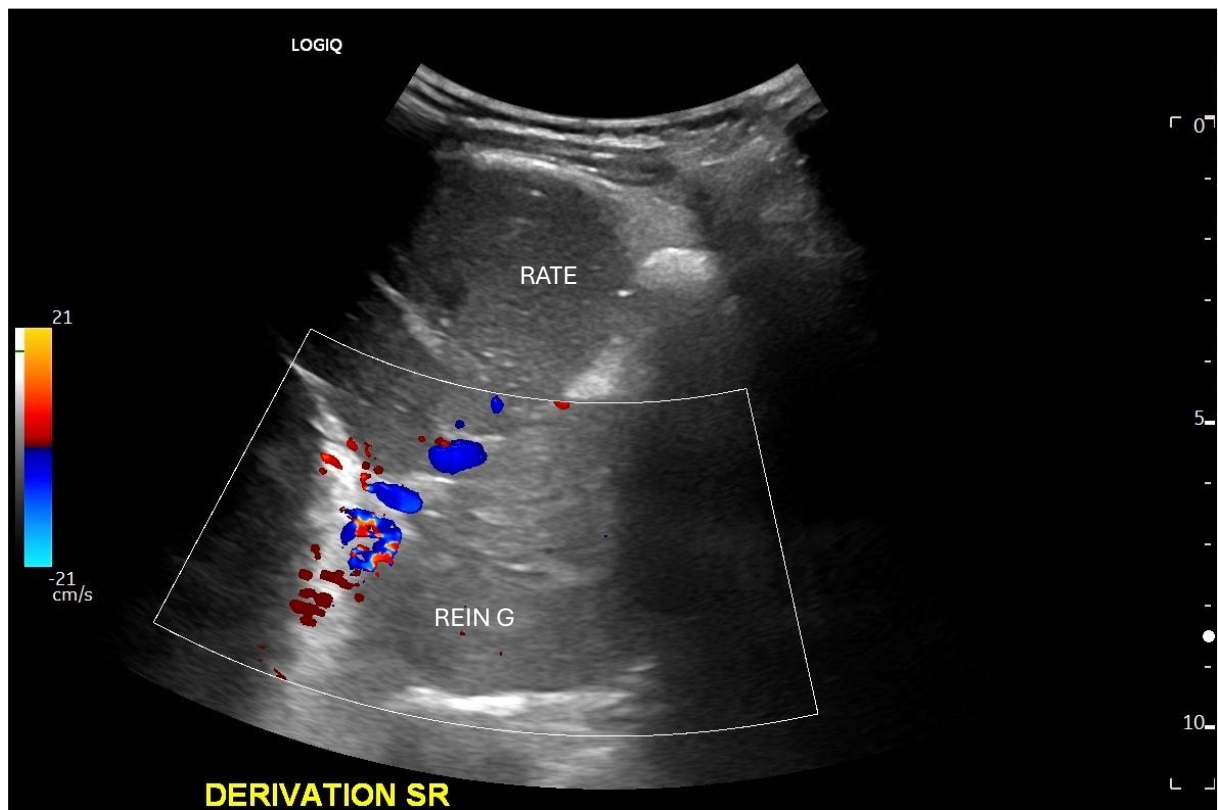


Figure 14 - Exemple de voies de dérivations porto-systémiques spléno-rénales (en Doppler couleur) chez un enfant de 6 mois atteint d'AVB

2 Comparaison entre les cas et les contrôles (Table 2)

Table 2 - Comparaison entre les cas et les contrôles

Variable			Groupe		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	AVB N=97	Contrôle N=97	Test	pvalue
Dysmorphie hépatique à l'échographie	N(%)	0	84 (86.6)	88 (90.7)	Test : Khi-Deux	0.37
		1	13 (13.4)	9 (9.3)		
		Données manquantes	0	0		
Splénomégalie, asplénie ou polysplénie en échographie	N(%)	0	89 (91.8)	71 (73.2)	Test : Khi-Deux	<0.001
		1	8 (8.2)	26 (26.8)		
		Données manquantes	0	0		
Contours des parois vésiculaires au diagnostic	N(%)	0	91 (93.8)	25 (25.8)	Test : Khi-Deux	<0.001
		1	6 (6.2)	72 (74.2)		
		Données manquantes	0	0		
Rapport AH/TP > 0.45	N(%)	0	93 (95.9)	14 (14.4)	Test : Khi-Deux	<0.001
		1	4 (4.1)	83 (85.6)		
		Données manquantes	0	0		
Hyperéchogénéicité triangulaire péri-portale	N(%)	0	95 (97.9)	21 (21.6)	Test : Khi-Deux	<0.001
		1	2 (2.1)	76 (78.4)		
		Données manquantes	0	0		
Epanchement ascitique	N(%)	0	88 (90.7)	85 (87.6)	Test : Khi-Deux	0.49
		1	9 (9.3)	12 (12.4)		
		Données manquantes	0	0		
Voies de dérivations porto-systémiques	N(%)	0	97 (100.0)	96 (99.0)		NA : effectif < 8
		1	0 (0.0)	1 (1.0)		
		Données manquantes	0	0		
Taille de la vésicule biliaire en échographie	N		97	97	Test : Student	<0.001
		Données manquantes	0	0		
		Moyenne ± Ecart-type	26.8 ± 10.8	9.5 ± 9.4		
		Médiane (IQR)	25.0 (20.0 ; 34.0)	8.0 (0.0 ; 15.0)		
		Minimum Maximum	0.0 60.0	0.0 55.0		

2.1 Dysmorphie hépatique

Dans le groupe AVB, 9 enfants (9.3%) présentaient une dysmorphie hépatique au moment de l'échographie.

Dans le groupe contrôle, 13 enfants (13.4%) présentaient une dysmorphie hépatique au moment de l'échographie.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes étudiés ($p=0.37$).

2.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie

26 enfants (26.8%) présentaient une anomalie splénique dans le groupe AVB, contre 8 enfants (8.2%) dans le groupe contrôle.

La proportion est significativement différente entre les deux groupes étudiés ($p<0.001$).

2.3 Contours des parois vésiculaires

72 enfants (74.2%) présentaient des parois vésiculaires irrégulières en échographie dans le groupe AVB, contre 4 enfants (6.2%) dans le groupe contrôle.

La proportion est significativement différente entre les deux groupes étudiés ($p<0.001$).

2.4 Taille de la vésicule biliaire

La médiane de la taille vésiculaire était de 8 mm (Q1: 0 mm - Q3: 15 mm) dans le groupe AVB, contre 25 mm (Q1: 20 mm - Q3: 34 mm) dans le groupe contrôle.

La taille de la vésicule biliaire est significativement plus importante dans le groupe contrôle en comparaison au groupe AVB ($p<0.001$).

2.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45

83 enfants (85.6%) présentaient un rapport AH/TP augmenté dans le groupe AVB, contre 4 enfants (4.1%) dans le groupe contrôle.

Le rapport AH/TP était significativement augmenté dans le groupe AVB ($p<0.001$).

2.6 Hyperéchogénéicité triangulaire péri-portale

76 enfants (78.4%) présentaient une hyperéchogénéicité péri-portale en échographie dans le groupe AVB, contre 2 enfants (2.1%) dans le groupe contrôle.

L'hyperéchogénéicité triangulaire péri-portale était significativement plus présente dans le groupe AVB ($p<0.001$).

2.7 Présence d'un épanchement ascitique et de voies de dérivations porto-systémiques

Il a été décrit de l'ascite chez 12 enfants du groupe AVB et 9 enfants du groupe contrôle (respectivement 12.4% et 9.3%, soit une différence non significative entre les

deux groupes, $p=0.49$). Un patient du groupe AVB présentait des voies de dérivations porto-systémiques.

3 Capacités diagnostiques des différents marqueurs échographiques

La prévalence des signes étudiés étant différente dans la population de l'étude en comparaison à la population générale, il est plus pertinent d'étudier les rapports de vraisemblance positifs et négatifs (LR+ et LR-), plutôt que les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN).

Table 3 - Comparaison des capacités diagnostiques des différents signes échographiques

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
Dysmorphie hépatique	9.27 [3.50 ; 15.05]	86.60 [79.82 ; 93.38]	40.91 [20.36 ; 61.45]	48.84 [41.37 ; 56.31]	0.69 [0.31 ; 1.54]	1.05 [0.95 ; 1.16]
Anomalie splénique	26.80 [17.99 ; 35.62]	91.75 [86.28 ; 97.23]	76.47 [62.21 ; 90.73]	55.63 [47.93 ; 63.32]	3.25 [1.55 ; 6.82]	0.80 [0.70 ; 0.91]
Contours parois vésiculaires	74.23 [65.52 ; 82.93]	93.81 [89.02 ; 98.61]	92.31 [86.39 ; 98.22]	78.45 [70.97 ; 85.93]	12.00 [5.48 ; 26.28]	0.27 [0.19 ; 0.39]
Taille vésicule biliaire	87.63 [81.08 ; 94.18]	78.35 [70.15 ; 86.55]	80.19 [72.60 ; 87.78]	86.36 [79.19 ; 93.53]	4.05 [2.75 ; 5.95]	0.16 [0.09 ; 0.27]
Rapport AH/TP	85..57 [78.57 ; 92.56]	95.88 [91.92 ; 99.83]	95.40 [91.00 ; 99.80]	86.92 [80.53 ; 93.31]	20.75 [7.92 ; 54.36]	0.15 [0.09 ; 0.24]
Triangular cord sign	78.35 [70.15 ; 86.55]	97.94 [95.11 ; 100.0]	97.44 [93.93 ; 100.0]	81.90 [74.89 ; 88.90]	38.00 [9.60 ; 150.38]	0.22 [0.15 ; 0.32]
Ascite	12.37 [5.82 ; 18.92]	90.72 [84.95 ; 96.50]	57.14 [35.97 ; 78.31]	50.87 [43.42 ; 58.32]	1.33 [0.59 ; 3.02]	0.97 [0.88 ; 1.07]
Voies de derivations	1.03 [0.00 ; 3.04]	100 [100 ; 100]	100 [100 ; 100]	50.26 [43.21 ; 57.31]	Non calculable	0.99 [0.97 ; 1.01]

3.1 Dysmorphie hépatique

La dysmorphie hépatique est un signe échographie présentant une sensibilité de 9.27% et une spécificité de 86.60%. Il présente une LR+ à 0.69 et une LR- à 1.05, soit une mauvaise capacité diagnostique (Table 3).

3.2 Anomalie splénique : splénomégalie, polysplénie, asplénie

La présence d'une des anomalies spléniques étudiées (splénomégalie, polysplénie ou asplénie) est un signe échographique présentant une sensibilité de 26.80% et une spécificité de 91.75%. Il présente une LR+ à 3.25 et une LR- à 0.80 (Table 3).

3.3 Contours des parois vésiculaires

L'irrégularité des contours des parois vésiculaires est un signe échographique présentant une sensibilité de 74.23% et une spécificité de 93.81% pour la détection de l'AVB. Il présente une LR+ à 12.00 et une LR- à 0.27, et semble donc être un marqueur ayant une forte capacité diagnostique (Table 3).

3.4 Taille de la vésicule biliaire

Le seuil optimisant la discrimination est défini à 19 mm (Figure 15, indice de Youden). Ainsi, une taille vésiculaire ≤ 19 mm est un argument positif fort pour le diagnostic positif d'AVB. En effet, en appliquant ce seuil, la sensibilité de ce marqueur est alors de 87.63%, et sa spécificité de 78.35%. La LR+ est de 4.05 et la LR- est de 0.16; l'ensemble semblant définir une bonne capacité diagnostique pour ce marqueur avec le seuil de 19 mm (Table 3).

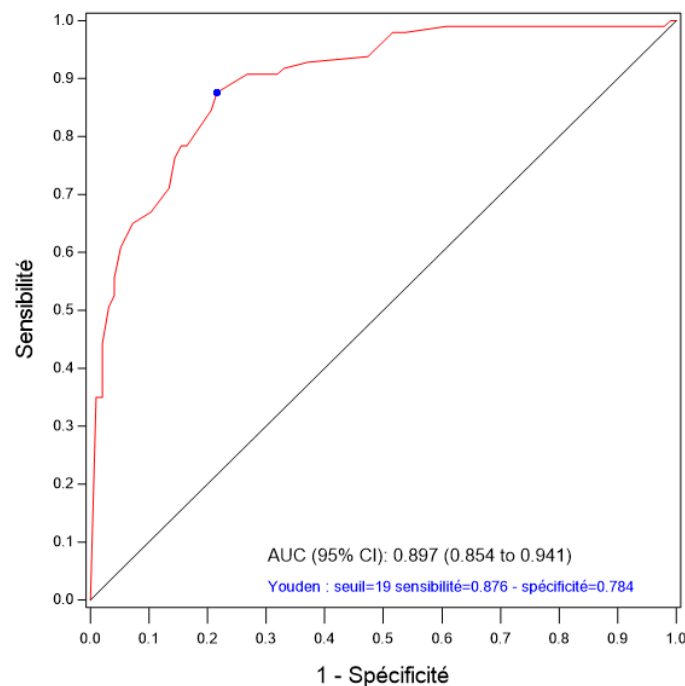


Figure 15 - Courbe ROC Taille de la vésicule biliaire

3.5 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP) > 0.45

Un rapport AH/TP > 0.45 est un signe échographique en faveur de l'AVB présentant une sensibilité de 85.57% et une spécificité de 95.88%. Il présente une LR+ à 20.75 et une LR- à 0.15, et semble donc être un marqueur ayant une puissante capacité diagnostique (Table 3).

3.6 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale

Le *triangular cord sign* est un signe échographique décrit dans la littérature, présentant ici une sensibilité de 78.35% et une spécificité de 97.94% pour la détection de l'AVB. Il présente une LR+ à 38.00 et une LR- à 0.22, et semble donc être un marqueur ayant une forte capacité diagnostique également (Table 3).

3.7 Présence d'un épanchement ascitique

La présence d'ascite au moment de l'échographie est un signe ayant une sensibilité de 12.37% et une spécificité de 90.72%. Néanmoins, il présente un LR+ de 1.33 et une LR- de 0.97, et ne peut donc pas être considéré comme un marqueur à bonne capacité diagnostique dans l'étude (Table 3).

3.8 Présence de voies de dérivations porto-systémiques

Un seul patient présentait des voies de dérivations porto-systémiques visibles en échographie au moment du diagnostic. Par conséquent, la sensibilité de ce signe est de 1.03% et sa spécificité est de 100%. La LR+ ne peut être calculée, étant donné que ce signe n'a pas été observé chez les patients contrôles. La LR- est de 0.99 (Table 3).

4 Analyse complémentaire multivariée

Une analyse complémentaire multivariée a été réalisée, en ne retenant que les signes échographiques les plus significatifs pour la détection de l'AVB, afin de statuer sur les performances globales de l'échographie pour le diagnostic d'AVB.

Ainsi, ce modèle comportait initialement les variables suivantes : présence d'une anomalie splénique, taille de la vésicule biliaire, contours irréguliers des parois vésiculaires, rapport AH/TP > 0.45 et présence d'une hyperéchogénicité péri-portale (ou "*triangular cord sign*").

La variable "taille de la vésicule biliaire" a dû être transformée car le risque d'AVB n'augmentait pas de façon linéaire avec la taille de la vésicule. Nous avons pris le choix de transformer en binaire la variable, avec un seuil à 16 mm afin d'assurer une bonne répartition des effectifs des cas/contrôles en fonction de ce seuil.

La variable “*triangular cord sign*” posait des problèmes d’estimation du fait des effectifs faibles quand on la croisait avec la variable cas/contrôle, elle a dû être retirée du modèle multivarié.

Le modèle testait donc les variables “anomalie splénique”, “contours irréguliers des parois vésiculaires”, “taille de la vésicule biliaire < 16 mm”, et “rapport AH/TP > 0.45”.

Une sélection des variables descendantes a été réalisée : les deux variables restantes sont alors “contours irréguliers des parois vésiculaires” et “rapport AH/TP > 0.45”.

La présence de contours irréguliers des parois vésiculaires est en faveur d’une AVB avec un OR = 24.27 [6.92 ; 85.07] avec un LR+ = 1.59 (Table 4)

La présence d’un rapport AH/TP > 0.45 est un signe échographique en faveur de l’AVB avec un OR = 87.39 [24.06 ; 317.43] avec un LR+ = 2.24 (Table 4).

Table 4 - Estimation des Odds-Ratio et rapports de vraisemblance positifs pour les deux signes les plus pertinents

	Odds-Ratio	LR+ (Erreur Standard)	
Contours vésiculaires irréguliers	24.27 [6.92 ; 85.07]	1.59 (0.32)	<.0001
Rapport AH/TP > 0.45	87.39 [24.06 ; 317.43]	2.24 (0.33)	<.0001

Les signes « contours irréguliers des parois vésiculaires » et « rapport AH/TP > 0.45 » étant considérés comme les variables les plus pertinentes, une analyse complémentaire multivariée ensuite été réalisée en les considérant comme une variable combinée.

Dans ce modèle, 88 enfants du groupe contrôle ne présentaient simultanément aucun des deux signes échographiques (90.7%), contre seulement 5 enfants du groupe AVB (5.1%).

En revanche seulement 9 enfants du groupe contrôle présentaient au moins un des deux signes étudiés (9.3%), contre 92 enfants dans le groupe AVB (94.9%) (Table 5).

Table 5 - Caractéristiques des patients par rapport à la positivité des signes pertinents retenus pour l'analyse combinée

Contours vésiculaires irréguliers et/ou rapport AH/TP > 0.45	Groupe AVB	Groupe controle	Total
Les 2 signes négatifs	5 (5.15%)	88 (90.72%)	93
Au moins 1 signe positif	92 (94.85%)	9 (9.28%)	101
Total	97	97	194

L'analyse des capacités diagnostiques de cette variable combinée rapportait une sensibilité de 94.85% et une spécificité de 90.7% pour la détection de l'AVB ; ainsi qu'un LR+ de 10.22 et un LR- de 0.06. Ces résultats appuient l'excellent pouvoir discriminant de la variable combinée (Table 6).

Table 6 - Capacités diagnostiques de la variable combinée étudiée

	Valeur diagnostique
Sensibilité (%)	94.85 [90,45 ; 99,25]
Spécificité (%)	90.72 [84,95 ; 96,50]
VPP (%)	91.09 [85,53; 96,65]
VPN (%)	94.62 [90,04 ; 99,21]
LR+	10.22 [5,48 ; 19,08]
LR-	0.06 [0,02 ; 0,13]

Discussion

1 Echographie

Cette étude a permis d'appréhender l'importance de l'échographie dans le diagnostic précoce de l'AVB.

L'analyse des performances de cette modalité d'imagerie permet d'adopter une stratégie pour le diagnostic précoce de la maladie chez les nouveau-nés.

Ainsi, cette étude nous a permis d'étudier la performance des principaux signes décrits dans la littérature et utilisés en pratique courante pour le diagnostic d'AVB, que nous détaillons par la suite.

2 Discussion des résultats

2.1 Rapport diamètres artère hépatique sur tronc porte (AH/TP)

Concernant le rapport AH/TP augmenté secondaire à l'hyperartérialisation du foie, on retrouve que c'est un signe présentant de bonnes performances diagnostiques, sa présence étant fortement en faveur de l'AVB (OR=87.39).

Plusieurs auteurs retrouvent également des résultats concordants, confirmant une bonne corrélation entre un diamètre augmenté de l'artère hépatique, (directement responsable d'un rapport AH/TP augmenté), et le diagnostic d'AVB chez le nouveau-né [13,14]. Pour le cut-off de 0.45, Kim et al. [12] rapportent une sensibilité de 76% et une spécificité de 79%. Ces valeurs sont légèrement inférieures aux résultats de notre étude (respectivement 86% et 96% de sensibilité et de spécificité), cette différence pouvant en partie s'expliquer par le caractère évolutif de ce signe échographique.

2.2 Irrégularité des parois vésiculaires

L'irrégularité des parois vésiculaires est un signe sensible et très spécifique. Etant un signe précoce et peu évolutif, il ne présente pas de variation significative en fonction de l'âge [56], ce qui en fait un signe robuste. En effet, plusieurs études [57,58] retrouvent même ce signe sur des échographies de diagnostic prénatal. Ce signe échographique est également un élément majeur de la *gallbladder ghost triad* [9], décrite dans la littérature comme étant caractéristique de l'AVB, et détaillé précédemment. Dans notre étude, ce signe présente une bonne précision diagnostique (Se=0.74 et Sp=0.94).

2.3 Analyse combinée

Ainsi, ces deux variables "contours irréguliers des parois vésiculaires" et "rapport AH/TP > 0.45" avaient le meilleur pouvoir discriminant parmi les variables échographiques étudiées. En effet, la présence de ces signes échographiques rendait le diagnostic très vraisemblable (LR+ très élevés : 12.00 et 20.75 respectivement pour les contours vésiculaires irréguliers et le rapport AH/TP). De la même manière, leur

absence à l'échographie rendait le diagnostic d'AVB peu vraisemblable (LR- faibles à 0.27 et 0.15 respectivement).

La combinaison de ces deux signes échographiques nous permet d'augmenter la capacité de dépistage de l'AVB (Se=0.95), tout en restant très spécifique (Sp=0.91), ce qui fait de ce critère composite un excellent marqueur diagnostique. En effet, la présence d'au moins un de ces signes rend le diagnostic d'AVB très vraisemblable (LR+=10.2) et l'absence des deux signes rend le diagnostic très improbable (LR-=0.06), ce qui fait de cette association de signes un marqueur accessible, ayant une très bonne capacité diagnostique.

Cette étude met donc en lumière l'apport de l'analyse combinée en échographie, prouvant une augmentation significative des capacités diagnostiques, ce qui appuie les données de la littérature [59].

2.4 Taille de la vésicule biliaire

Concernant la taille de la vésicule biliaire, nous avons retenu comme seuil la limite de 19 mm, permettant d'obtenir de bonnes performances diagnostiques. Ce seuil est concordant avec la longueur cut-off < 15-19 mm rapporté par plusieurs auteurs [14,15,60,61]. A noter, la très bonne LR- (LR-=0.16), rendant le diagnostic d'AVB peu vraisemblable chez les nouveau-nés ayant une vésicule biliaire de taille > 19 mm.

Ces résultats sont notamment concordants avec la méta-analyse de Napolitano et al. [6], explicitant en particulier la bonne spécificité de ce signe (79%, contre 78.35% dans notre étude).

Il reste également nécessaire de garder en tête que la valeur de la taille vésiculaire est variable selon l'état d'alimentation du nouveau-né (le jeûn étant difficile à cet âge), ce qui peut rendre l'utilisation de ce signe moins pertinente. Il reste cependant un élément diagnostique accessoire avec un bon pouvoir discriminant dans les bonnes conditions.

2.4.1 Gallbladder ghost triad

Dans notre étude, l'analyse de ce signe a été réalisée en tant que facteur isolé, mais la taille vésiculaire est également un élément constitutif de la "*gallbladder ghost triad*" décrite par Tan Kendrick et al. [9]. Ainsi, en se basant sur la recherche de la triade caractéristique dans une population d'âge inférieur à 90 jours, les auteurs retrouvaient une sensibilité de 97% et une spécificité de 100%.

L'analyse des contours vésiculaires en plus de la taille de la vésicule biliaire ont été analysés dans notre étude. Le troisième signe de la triade, l'absence de ligne muqueuse échogène ou paroi discernable, n'est pas étudié. Cela est dû à son caractère subjectif, qui fait qu'il n'a pas été retenu en tant que signe à rechercher dans la grille de lecture systématique du compte rendu échographique.

2.5 Hyperéchogénicité triangulaire péri-portale

L'hyperéchogénicité péri-portale (ou "*triangular cord sign*") est un signe très spécifique : sa présence est très en faveur du diagnostic d'AVB (Sp=0.98 ; LR+=38). Sa présence constitue ainsi un élément diagnostique très discriminant pour le diagnostic de l'AVB, ce qui est concordant avec la littérature [11,13,15,61-69]. Par ailleurs, Napolitano et

al [6], rapporte des résultats similaires, avec une sensibilité intermédiaire de 68% et une forte spécificité de 95%.

Néanmoins, c'est un signe échographique moins sensible que les signes précédemment décrits ($Se=0.78$). Cela s'explique par le fait que ce signe est évolutif, et par conséquent, peu fréquent si le diagnostic est précoce. En effet, l'hypothèse physiopathologique suggère que ce signe serait lié à des remaniements secondaires séquellaires péri-portaux, expliquant son apparition plus tardive. Etant donné que l'échographie de dépistage est réalisée assez précocement dans la population d'étude, ce signe est donc moins fréquemment retrouvé que les autres. Cela est souligné par Hwang et al. [56], qui a montré que le *triangular cord sign* était présent chez 17% des enfants ayant moins de 30 jours et 56% du groupe plus vieux.

Par ailleurs, sa mise en évidence reste techniquement difficile, la zone hyperéchogène devant être $> 3 - 4$ mm, sans réel consensus dans la littérature sur la façon ou l'endroit de la mesure. Nous soulignons également la variabilité dans les mesures, liée au positionnement et à l'utilisation de sondes à haute fréquence.

2.6 Hypertension portale et complications de la cirrhose

De la même manière, l'AVB étant une pathologie évolutive, la présence d'un épanchement ascitique et de voies de dérivations porto-systémiques sont des signes d'apparition très tardive, qui ne sont pas observés de façon significative au sein de la population étudiée.

En effet, ce sont des stigmates d'hypertension portale, le plus souvent secondaire à une fibrose hépatique (parfois au stade cirrhotique). L'échographie de dépistage étant réalisée précocement, l'atteinte hépatique n'est souvent pas assez mutilante à ce stade pour engendrer une hypertension portale secondaire, ce qui explique la très faible sensibilité de ces signes ($Se=0.12$ et $Se=0.01$ respectivement). De plus, ces signes étant des stigmates d'hypertension portale, ils peuvent être observés dans toute pathologie responsable d'hépatopathie chronique fibrosante, et n'est donc pas spécifique de l'AVB [70,71]. En outre, ces deux signes échographiques présentent de mauvaises capacités diagnostiques, et ne doivent pas être retenus pour la recherche spécifique d'une AVB chez un nouveau-né.

2.7 Anomalies spléniques

La forme syndromique d'AVB est associée à des anomalies spléniques (principalement polysplénie, mais également splénomégalique ou asplénie), malrotation intestinale, anomalies veineuses porte et cave, artères hépatiques aberrantes. Humphrey et Stringer [15], ainsi que Koob et al. [16] rapportent que la polysplénie dans un contexte de choléstase néonatale était liée à une faible sensibilité mais une spécificité élevée pour le diagnostic d'AVB. Ces constatations sont également observées dans cette étude, avec une sensibilité ne dépassant pas 26.8% et une spécificité avoisinant 91.8%, ce qui reste concordant avec Humphrey et Stringer, qui rapportaient une sensibilité faible de 10% et une excellente spécificité de 100% pour la polysplénie [15].

2.8 Dysmorphie hépatique

Enfin, la dysmorphie hépatique était un signe peu sensible ($Se=0.09$) mais assez spécifique ($Sp=0.87$). Dans notre approche, ce signe échographique présentait un mauvais pouvoir discriminant. Cela peut être expliqué par le fait que l'analyse de ce signe échographique dans notre étude se faisait via une approche morphologique qualitative. Une approche quantitative est décrite dans la littérature, avec mesure de l'élastométrie hépatique, suggérant une relation significative entre AVB et élastométrie hépatique [72–75]. Cette approche quantitative n'a néanmoins pas pu être réalisée dans notre étude, ces techniques n'étant pas développées au moment de la réalisation des échographies diagnostiques de la majorité des patients de l'étude.

3 Points forts et limites

La présente étude portant sur un échantillon de 194 enfants, recueillis sur une période prolongée, elle constitue une base conséquente pour l'évaluation des performances diagnostiques de l'échographie dans l'atrésie des voies biliaires. Cela permet d'améliorer la fiabilité des résultats et l'extrapolation de l'étude.

Par ailleurs, les résultats de notre étude sont concordants avec la littérature scientifique et les connaissances établies sur le sujet, ce qui renforce la validité externe de nos résultats.

Bien que l'étude soit de nature rétrospective, le recueil des données échographiques a été fait de façon prospective et systématisée, selon une grille de lecture reprenant l'ensemble signes étudiés. Cela explique l'absence de données manquantes, et minimise les biais de l'étude.

De plus, le fait que l'étude soit réalisée dans un centre unique (au CHU de Lille) réduit les éventuelles variations dans les pratiques de diagnostic et de thérapeutique, renforçant la cohérence de nos conclusions.

Néanmoins, ces caractéristiques propres à la conception de l'étude peuvent favoriser un biais de sélection, ce qui pourrait potentiellement affecter la généralisation des conclusions.

Certains signes échographiques ont été décrits dans la littérature pour le diagnostic de l'AVB (par exemple, l'élastométrie), mais n'ont pas été analysés dans notre étude. En effet, ces signes ne figuraient pas sur la grille de lecture standardisée des comptes rendus échographiques sur laquelle nous nous sommes basés.

De plus, il est important de rappeler les limites de l'échographie. Bien qu'elle soit un atout indispensable chez l'enfant, il est nécessaire de rappeler ses limites, telles que la variabilité inter-opérateur, ou sa capacité limitée à détecter certains signes chez le nouveau-né.

Malgré le fait que les échographies ont été réalisées par plusieurs opérateurs au fil du temps, il est important de souligner que tous étaient expérimentés et spécialisés en imagerie pédiatrique.

4 Perspectives / significativité clinique

Les résultats de cette étude appuient l'importance de l'échographie dans le diagnostic précoce d'AVB, et pourraient influencer la prise en charge thérapeutique des enfants atteints de cholestase néonatale.

Ainsi, à travers notamment l'instauration d'un protocole de diagnostic échographique ou des recommandations à suivre, se basant sur les résultats de cette étude entre autres, et en s'appuyant sur l'amélioration de l'échographie de manière globale (élastométrie, développement de techniques Doppler avancées), il serait possible d'appréhender cette pathologie avec des stratégies de gestion différentes.

Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier les différents signes échographiques, en fonction de l'âge auquel est réalisée l'échographie, afin de déterminer s'il existe des signes plus pertinents à rechercher en fonction de l'âge de l'enfant.

Conclusion

L'AVB est une pathologie pédiatrique grave et rapidement évolutive, qui nécessite un diagnostic précoce pour un pronostic favorable.

L'échographie se caractérise par sa disponibilité, sa non-invasivité, et sa très bonne performance diagnostique avec l'association de plusieurs signes caractéristiques.

La littérature étant inhomogène quant à la définition des signes échographiques ou à leur évolutivité liée à l'âge, le diagnostic peut s'avérer difficile.

Néanmoins, à travers l'analyse des performances diagnostiques des différents signes échographiques (les plus pertinents, comme les plus accessoires), cette étude offre des résultats indicatifs contribuant à améliorer les moyens de diagnostic, et optimiser la prise en soin des enfants.

Enfin, il reste important de rappeler qu'une échographie normale ne doit pas éliminer une AVB en cas de forte suspicion clinique.

Liste des tables

Table 1 - Caractéristiques démographiques de la population étudiée	23
Table 2 - Comparaison entre les cas et les contrôles	33
Table 3 - Comparaison des capacités diagnostiques des différents signes échographiques	36
Table 4 - Estimation des Odds-Ratio et rapports de vraisemblance positifs pour les deux signes les plus pertinents.....	39
Table 5 - Caractéristiques des patients par rapport à la positivité des signes pertinents retenus pour l'analyse combinée	40
Table 6 - Capacités diagnostiques de la variable combinée étudiée	40

Liste des figures

Figure 1 - Types d'atrésie biliaire d'après Napolitano et al. [6]	9
Figure 2 - Scintigraphie hépato-biliaire d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]	11
Figure 3 - CPRM d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]	12
Figure 4 - Cholangiographie per-opératoire d'atrésie des voies biliaires chez un enfant de 9 semaines, d'après Yoon H et al. [19]	13
Figure 5 - Biopsies hépatiques chez plusieurs enfants atteints d'AVB, d'âge différent, d'après Russo et al. [45]	15
Figure 6 - Types d'anastomoses biliaires, illustrées dans un exemple de transplantation hépatique, d'après Monroe et al. [49]	16
Figure 7 - Exemples de dysmorphie hépatique chez des enfants d'âge différent suivis pour AVB.	25
Figure 8 - Exemple de forme syndromique d'AVB chez une enfant de 4 mois. Notez la splénomégalie et les ilots de rates accessoires (flèches)	26
Figure 9 – Exemple de contours irréguliers de la vésicule biliaire chez un enfant de 3 mois, atteint d'AVB. Notez l'aspect de "paroi fantôme"	27
Figure 10 – Exemple de taille diminuée de la vésicule biliaire chez un enfant de 3 mois atteint d'AVB. Distance 1 évaluée à 7 mm.....	28
Figure 11 - Exemple d'hyperartérialisation du foie chez un enfant de 28 jours atteint d'AVB, avec un rapport AH/TP > 0.45. Distance A = TP = 4.3 mm, Distance B = AH = 2.1 mm.	29
Figure 12 - Exemple de "triangular cord sign" chez un enfant de 3 mois atteint d'AVB. Notez la plage d'hyperéchogénicité en regard de la paroi antérieure de la branche portale droite. Distance 1 évaluée à 4 mm.....	30
Figure 13 - Exemple d'ascite de grande abondance chez un enfant de 6 mois suivi pour AVB	31
Figure 14 - Exemple de voies de dérivations porto-systémiques spléno-rénales (en Doppler couleur) chez un enfant de 6 mois atteint d'AVB.....	32
Figure 15 - Courbe ROC Taille de la vésicule biliaire	37

Références

- [1] Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis* 2001;21:517–24. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19032>.
- [2] The NS, Honein MA, Caton AR, Moore CA, Siega-Riz AM, Druschel CM, et al. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet A* 2007;143A:2274–84. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31926>.
- [3] Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007;151:659–65, 665.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.051>.
- [4] McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet Lond Engl* 2000;355:25–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03492-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03492-3).
- [5] Pariente D, Franchi-Abella S. Pathologie des voies biliaires de l'enfant. EMC 2012.
- [6] Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio MB, Augdal TA, Avni FE, Bruno C, et al. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatr Radiol* 2021;51:314–31. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04840-9>.
- [7] Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove K, et al. Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology Baltim Md* 2013;58:1724–31. <https://doi.org/10.1002/hep.26512>.
- [8] Chen X, Dong R, Shen Z, Yan W, Zheng S. Value of Gamma-Glutamyl Transpeptidase for Diagnosis of Biliary Atresia by Correlation With Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:370–3. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001168>.
- [9] Tan Kendrick APA, Phua KB, Ooi BC, Tan CEL. Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad. *Pediatr Radiol* 2003;33:311–5. <https://doi.org/10.1007/s00247-003-0867-z>.
- [10] Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. “Triangular cord”: a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996;31:363–6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(96\)90739-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(96)90739-3).
- [11] Lee H-J, Lee S-M, Park W-H, Choi S-O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology* 2003;229:395–400. <https://doi.org/10.1148/radiol.292020472>.
- [12] Kim WS, Cheon J-E, Youn BJ, Yoo S-Y, Kim WY, Kim I-O, et al. Hepatic arterial diameter measured with US: adjunct for US diagnosis of biliary atresia. *Radiology* 2007;245:549–55. <https://doi.org/10.1148/radiol.2452061093>.

- [13] Kotb M, Kotb M, Sheba M, El-Koofy N, El-Karakasy H, Abdel-Kahlik M, et al. Evaluation of the Triangular Cord Sign in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics* 2001;108:416–20. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.416>.
- [14] Lee MS, Kim M-J, Lee M-J, Yoon CS, Han SJ, Oh J-T, et al. Biliary atresia: color doppler US findings in neonates and infants. *Radiology* 2009;252:282–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2522080923>.
- [15] Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007;244:845–51. <https://doi.org/10.1148/radiol.2443061051>.
- [16] Koob M, Pariente D, Habes D, Ducot B, Adamsbaum C, Franchi-Abella S. The porta hepatis microcyst: an additional sonographic sign for the diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol* 2017;27:1812–21. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4546-5>.
- [17] Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, Adinehpour Z, Sadeghi R, Kakhki VRD, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013;43:905–19. <https://doi.org/10.1007/s00247-013-2623-3>.
- [18] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154–68. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>.
- [19] Yoon H, Lim HJ, Kim J, Lee M-J. [Diagnostic Imaging of Biliary Atresia]. *J Korean Soc Radiol* 2022;83:991–1002. <https://doi.org/10.3348/jksr.2022.0077>.
- [20] Kim MJ, Park YN, Han SJ, Yoon CS, Yoo HS, Hwang EH, et al. Biliary atresia in neonates and infants: triangular area of high signal intensity in the porta hepatis at T2-weighted MR cholangiography with US and histopathologic correlation. *Radiology* 2000;215:395–401. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ma04395>.
- [21] Dong C, Zhu H-Y, Chen Y-C, Luo X-P, Huang Z-H. Clinical Assessment of Differential Diagnostic Methods in Infants with Cholestasis due to Biliary Atresia or Non-Biliary Atresia. *Curr Med Sci* 2018;38:137–43. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1857-6>.
- [22] Kim YH, Kim M-J, Shin HJ, Yoon H, Han SJ, Koh H, et al. MRI-based decision tree model for diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol* 2018;28:3422–31. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5327-0>.
- [23] Sung S, Jeon TY, Yoo S-Y, Hwang SM, Choi YH, Kim WS, et al. Incremental Value of MR Cholangiopancreatography in Diagnosis of Biliary Atresia. *PloS One* 2016;11:e0158132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158132>.
- [24] Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212:249–56. <https://doi.org/10.1148/radiology.212.1.r99jl13249>.
- [25] Huang C-T, Lee H-C, Chen W-T, Jiang C-B, Shih S-L, Yeung C-Y. Usefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography in pancreatobiliary

- abnormalities in pediatric patients. *Pediatr Neonatol* 2011;52:332–6. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.08.006>.
- [26] Siles P, Aschero A, Gorincour G, Bourliere-Najean B, Roquelaure B, Delarue A, et al. A prospective pilot study: can the biliary tree be visualized in children younger than 3 months on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography? *Pediatr Radiol* 2014;44:1077–84. <https://doi.org/10.1007/s00247-014-2953-9>.
- [27] Yang J-G, Ma D-Q, Peng Y, Song L, Li C-L. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging* 2009;33:439–46. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.01.003>.
- [28] Liu B, Cai J, Xu Y, Peng X, Zheng H, Huang K, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary atresia in infants and neonates. *PloS One* 2014;9:e88268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088268>.
- [29] Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. *Radiology* 2002;222:687–91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2223010969>.
- [30] He J-P, Hao Y, Wang X-L, Yang X-J, Shao J-F, Feng J-X. Comparison of different noninvasive diagnostic methods for biliary atresia: a meta-analysis. *World J Pediatr WJP* 2016;12:35–43. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0071-x>.
- [31] Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilschanski M, Goldin E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:142–5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318259267a>.
- [32] Negm AA, Petersen C, Markowski A, Luettig B, Ringe KI, Lankisch TO, et al. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir* 2018;28:261–7. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602260>.
- [33] Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely AS, Davenport M, et al. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:435–41. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a8711f>.
- [34] Keil R, Snajdauf J, Rygl M, Pycha K, Kotalová R, Drábek J, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large series. *Endoscopy* 2010;42:121–6. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215372>.
- [35] Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9:357-362.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.003>.

- [36] Morotti RA, Jain D. Pediatric Cholestatic Disorders: Approach to Pathologic Diagnosis. *Surg Pathol Clin* 2013;6:205–25. <https://doi.org/10.1016/j.path.2013.03.001>.
- [37] Brough AJ, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy. A reassessment of liver biopsy. *Hum Pathol* 1974;5:507–16. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(74\)80003-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(74)80003-1).
- [38] Amaral JG, Schwartz J, Chait P, Temple M, John P, Smith C, et al. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W644-649. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1536>.
- [39] Hayes DM. Biliary atresia: the current state of confusion. *Surg Clin North Am* 1973;53:1257–73.
- [40] Govender P, Jonas MM, Alomari AI, Padua HM, Dillon BJ, Landrigan-Ossar MF, et al. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:645–50. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9802>.
- [41] Wang L, Yang Y, Chen Y, Zhan J. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2018;34:363–80. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4229-1>.
- [42] Yeh MM. Pathologic diagnosis of biliary atresia on liver biopsy: is tissue the issue? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:936–8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05852.x>.
- [43] Lee JYJ, Sullivan K, El Demellawy D, Nasr A. The value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016;51:753–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.016>.
- [44] Lee W-S, Chai P-F, Lim K-S, Lim L-H, Looi L-M, Ramanujam TM. Outcome of biliary atresia in Malaysia: a single-centre study. *J Paediatr Child Health* 2009;45:279–85. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01490.x>.
- [45] Russo P, Magee JC, Anders RA, Bove KE, Chung C, Cummings OW, et al. Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome: A Multicenter Study. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1601–15. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000755>.
- [46] Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106:171–84. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80282-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80282-1).
- [47] Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;73:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.005>.
- [48] Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017;52:264–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.022>.
- [49] Monroe E, Shin D, Young V, Chick J, Koo K, Woerner A, et al. Evaluation and management of biliary complications after pediatric liver transplantation: pearls and pitfalls for percutaneous techniques. *Pediatr Radiol* 2022;52:3. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05212-7>.

- [50] Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to “neonatal hepatitis”? *Clin Liver Dis* 2006;10:27–53, v. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2005.10.008>.
- [51] Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:148–56. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001958>.
- [52] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Semin Liver Dis* 2021;41:525–37. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>.
- [53] Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:97–102. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05737.x>.
- [54] Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2020;382:1443–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
- [55] Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:20–36. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.07.010>.
- [56] Hwang SM, Jeon TY, Yoo S-Y, Choe YH, Lee S-K, Kim JH. Early US findings of biliary atresia in infants younger than 30 days. *Eur Radiol* 2018;28:1771–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5092-5>.
- [57] Shen O, Rabinowitz R, Yagel S, Gal M. Absent gallbladder on fetal ultrasound: prenatal findings and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:673–7. <https://doi.org/10.1002/uog.8861>.
- [58] Boughanim M, Benachi A, Dreux S, Delahaye S, Muller F. Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. *Prenat Diagn* 2008;28:46–8. <https://doi.org/10.1002/pd.1912>.
- [59] Lee SM, Cheon J-E, Choi YH, Kim WS, Cho H-H, Kim I-O, et al. Ultrasonographic Diagnosis of Biliary Atresia Based on a Decision-Making Tree Model. *Korean J Radiol* 2015;16:1364–72. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.6.1364>.
- [60] El-Guindi MA-S, Sira MM, Konsowa HA-S, El-Abd OL, Salem TA-H. Value of hepatic subcapsular flow by color Doppler ultrasonography in the diagnosis of biliary atresia. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:867–72. <https://doi.org/10.1111/jgh.12151>.
- [61] El-Guindi MA-S, Sira MM, Sira AM, Salem TA-H, El-Abd OL, Konsowa HA-S, et al. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *J Hepatol* 2014;61:116–23. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.016>.
- [62] Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic “triangular cord” coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999;34:1706–10. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90650-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90650-4).

- [63] Visrutaratna P, Wongsawasdi L, Lerttumnongtum P, Singhavejsakul J, Kattipattanapong V, Ukarapol N. Triangular cord sign and ultrasound features of the gall bladder in infants with biliary atresia. *Australas Radiol* 2003;47:252–6. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2003.01172.x>.
- [64] Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, Nishiyama S, Muraji T, Nishijima E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the “triangular cord” sign versus gallbladder length and contraction. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1387–90. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.5.1811387>.
- [65] Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS, Thapa BR, Rao KLN, Das A, et al. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W438–445. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5180>.
- [66] Aziz S, Wild Y, Rosenthal P, Goldstein RB. Pseudo gallbladder sign in biliary atresia--an imaging pitfall. *Pediatr Radiol* 2011;41:620–6; quiz 681–2. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2019-1>.
- [67] Sun Y, Zheng S, Qian Q. Ultrasonographic evaluation in the differential diagnosis of biliary atresia and infantile hepatitis syndrome. *Pediatr Surg Int* 2011;27:675–9. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2814-z>.
- [68] Takamizawa S, Zaima A, Muraji T, Kanegawa K, Akasaka Y, Satoh S, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? *J Pediatr Surg* 2007;42:2093–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.08.032>.
- [69] Imanieh MH, Dehghani SM, Bagheri MH, Emad V, Haghghat M, Zahmatkeshan M, et al. Triangular cord sign in detection of biliary atresia: is it a valuable sign? *Dig Dis Sci* 2010;55:172–5. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0718-3>.
- [70] Kim DW, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Oh SH, Kim KM, et al. Diagnostic Performance of Ultrasound Elastography for Evaluating Portal Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2019;38:747–59. <https://doi.org/10.1002/jum.14764>.
- [71] Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA* 2023;329:1589–602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>.
- [72] Dillman JR, DiPaola FW, Smith SJ, Barth RA, Asai A, Lam S, et al. Prospective Assessment of Ultrasound Shear Wave Elastography for Discriminating Biliary Atresia from other Causes of Neonatal Cholestasis. *J Pediatr* 2019;212:60–65.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.048>.
- [73] Zhou L-Y, Jiang H, Shan Q-Y, Chen D, Lin X-N, Liu B-X, et al. Liver stiffness measurements with supersonic shear wave elastography in the diagnosis of biliary atresia: a comparative study with grey-scale US. *Eur Radiol* 2017;27:3474–84. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4710-y>.
- [74] Duan X, Peng Y, Liu W, Yang L, Zhang J. Does Supersonic Shear Wave Elastography Help Differentiate Biliary Atresia from Other Causes of Cholestatic Hepatitis in Infants Less than 90 Days Old? Compared with Grey-Scale US. *BioMed Res Int* 2019;2019:9036362. <https://doi.org/10.1155/2019/9036362>.
- [75] Wang X, Qian L, Jia L, Bellah R, Wang N, Xin Y, et al. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis

Syndrome. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2016;35:1475–9.
<https://doi.org/10.7863/ultra.15.08031>.

AUTEUR : Nom : EKHLAS RAGAB EID Prénom : Khaled

Date de Soutenance : 26/06/2024

Titre de la Thèse : LES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'ECHOGRAPHIE DANS L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES.

Thèse - Médecine – Université de Lille – 2024

Cadre de classement : Radiologie digestive, radiologie pédiatrique

DES : Radiologie et imagerie médicale

Mots-clés : atrésie – voies biliaires – cholestase – néonatal – hépatique – échographie – imagerie – Kasai – hépatopathie chronique – cirrhose – pédiatrie

Résumé :

Contexte : L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une cholangiopathie fibro-inflammatoire congénitale agressive, qui peut entraîner le décès de l'enfant sans traitement chirurgical précoce. Le diagnostic rapide d'AVB est crucial pour la survie, et s'appuie sur l'échographie. L'objectif de notre travail est d'étudier les performances diagnostiques de l'échographie pour le diagnostic d'AVB, et d'en définir les signes les plus pertinents.

Matériel et Méthodes : L'étude est de nature analytique rétrospective monocentrique, de type cas-contrôle. Ont été inclus 194 enfants admis pour ictère néonatal avec hyperbilirubinémie, ayant bénéficié à la fois d'une échographie et d'une exploration chirurgicale avec biopsie. L'analyse comparait les performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN, LR+, LR-) de l'échographie pour le diagnostic d'AVB, avec comme référence les résultats histologiques de la biopsie per-opératoire.

Résultats : Les signes échographiques les plus performants pour le diagnostic d'AVB portaient sur l'analyse de la vésicule biliaire (taille et contours de la paroi), le rapport AH/TP, et le *triangular cord sign*. La présence de signes combinés permettait d'augmenter le pouvoir discriminant de l'échographie (Se=0.95 et Sp=0.91).

Conclusion : L'échographie est un examen rapidement disponible, non-invasif, ayant une très bonne performance diagnostique avec l'association de plusieurs signes. Le rapport AH/TP et les anomalies vésiculaires sont des caractéristiques échographiques précises et largement admises dans le diagnostic de l'AVB.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier ERNST

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND
Madame le Docteur Madeleine AUMAR**

Directeur : Monsieur le Docteur Mohamed EL FAYOUMI