

Université de Montréal

L'effet de l'âge gestationnel sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la  
cholestase néonatale

*Par*

Nadine El Raichani

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)

en Nutrition, option mémoire

Août 2020

© Nadine El Raichani, 2020

Université de Montréal

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**L'effet de l'âge gestationnel sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la  
cholestase néonatale**

*Présenté par*

**Nadine El Raichani**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Chantal Bémeur**  
Président-rapporteur

**Ibrahim Mohamed**  
Directeur de recherche

**Jean-Claude Lavoie**  
Codirecteur

**Fernando Alvarez**  
Membre du jury

## Résumé

**Cadre conceptuel et problématique** : La cholestase hépatique est une pathologie à large éventail d'étiologies, affectant fréquemment les nouveau-nés. Un diagnostic approprié est essentiel pour la prise en charge clinique, le choix des traitements et l'amélioration du pronostic. Alors que les prématurés ont un risque accru de développement de la cholestase, les algorithmes de traitement ne proposent qu'une prise en charge unique, quel que soit l'âge gestationnel (AG) du patient.

**Objectif** : Déterminer si le profil clinique, la prise en charge et le pronostic de la cholestase néonatale diffèrent selon l'AG.

**Méthodologie** : Une étude de cohorte rétrospective de nouveau-nés atteints de cholestase et admis en néonatalogie au CHU Sainte Justine entre janvier 2014 et décembre 2017 a été menée. La cholestase était définie par au moins deux valeurs consécutives de bilirubine conjuguée  $\geq 34$   $\mu\text{mol/L}$ . La cohorte a été stratifiée en deux groupes d'AG : les extrêmes et les grands prématurés ( $< 32$  semaines AG) et les prématurés modérés ou tardifs et naissances à terme ( $\geq 32$  semaines AG).

**Résultats** : 125 nouveau-nés sur 3 277 ont développé une cholestase. L'incidence globale était de 4% ; cette incidence était 5 fois plus élevée chez les nouveau-nés  $< 32$  semaines d'AG comparativement aux  $\geq 32$  semaines d'AG. La cholestase était associée à une nutrition parentérale chez 91% des patients avec AG  $< 32$  semaines et seulement 40% des patients avec AG  $\geq 32$  semaines ( $p < 0,01$ ). Alors que l'acide ursodésoxycholique était plus prescrit aux nouveau-nés  $\geq 32$  semaines AG, les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson étaient plus administrées aux nouveau-nés  $< 32$  semaines AG, parmi les patients recevant une nutrition parentérale.

**Conclusion** : La cholestase néonatale est associée à deux profils cliniques différents, basés sur l'AG. Nous recommandons que les tests diagnostics et la prise en charge clinique de la cholestase soient adaptés à l'AG. Une nouvelle approche pour l'évaluation d'un nourrisson atteint d'hyperbilirubinémie conjuguée est proposée.

**Mots clés** : Acide ursodésoxycholique ; Âge gestationnel ; Cholestase néonatale ; Émulsions lipidiques ; Nutrition Parentérale ; Prématurité.

# Abstract

**Background and Aims:** Cholestasis is a frequent neonatal disease that has a wide range of etiologies. Appropriate diagnosis is essential to clinical management, treatment choices and improvement of outcomes. Most references discuss neonatal cholestasis as one entity. The goal of this study was to determine if the clinical profile, management and outcome of cholestasis differ according to gestational age (GA).

**Methods:** Medical records of infants with cholestasis in the division of neonatology at CHU Sainte Justine, between January 2014 and December 2017, were retrospectively reviewed. Cholestasis was defined as two or more consecutive conjugated bilirubin values  $\geq 34\mu\text{mol/L}$ . The cohort was stratified into two groups: extremely to very preterm ( $< 32$  weeks GA) and moderate to late preterm and term ( $\geq 32$  weeks GA).

**Results:** 125 of 3,277 patients developed cholestasis. Overall incidence of cholestasis was 4%. Incidence was 5 times higher in neonates  $< 32$  weeks GA compared to neonates  $\geq 32$  weeks GA. Cholestasis was associated with parenteral nutrition in 91% of patients with GA  $< 32$  weeks and 40% of patients with GA  $\geq 32$  weeks ( $p < 0.01$ ). While ursodiol treatment was prescribed more to cholestatic neonates  $\geq 32$  weeks GA, fish oil lipid was administered more to neonates  $< 32$  weeks GA, among patients receiving parenteral nutrition.

**Conclusions:** Neonatal cholestasis was associated with two different clinical profiles based on GA. We recommend diagnostic tests and clinical management of neonatal cholestasis be adapted to GA. A GA-based approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia is proposed.

**Keywords:** Gestational age; Lipid emulsions; Neonatal cholestasis; Parenteral nutrition; Prematurity; Ursodeoxycholic acid.

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>11</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>13</b>
<b>Avant-propos</b> .....	<b>15</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>I.1. Naissance à terme et prématurité</b> .....	<b>16</b>
I.1.1. Définition.....	16
I.1.2. Prématurité et hausse du taux de survie.....	16
<b>I.2. Cholestase néonatale : définitions, incidence et étiologies</b> .....	<b>17</b>
I.2.1. Définition.....	17
I.2.2. Critères diagnostics.....	17
I.2.3. Développement fœtal du foie .....	18
I.2.4. Fonctionnement normal du foie.....	19
I.2.5. Pathophysiologie .....	21
I.2.6. Incidence.....	21
I.2.7. Étiologies .....	22
I.2.7.1. Les causes extra-hépatiques .....	23
I.2.7.2. Les causes intra-hépatiques.....	23
I.2.7.3. Les causes extra et intra-hépatiques.....	24
I.2.7.4. La cholestase néonatale transitoire .....	25
I.2.8. Diagnostics différentiels .....	25
<b>I.3. Cholestase associée à la nutrition parentérale</b> .....	<b>27</b>
I.3.1. Nutrition parentérale : rôle chez les nouveau-nés .....	27
I.3.2. Incidence de la cholestase associée à la nutrition parentérale .....	27
I.3.3. Toxicité associée.....	28
I.3.3.1. Durée prolongée de la nutrition parentérale.....	28

I.3.3.2. Jeûne ou cessation prolongée de la nutrition entérale.....	28
I.3.3.3. Complications en lien avec le cathéter.....	28
I.3.3.4. Composition de la nutrition parentérale.....	29
<i>Apports élevés en macronutriments.....</i>	29
<i>Émulsions lipidiques à base de soya.....</i>	29
<b>I.4. Cholestase néonatale : traitements et pronostics .....</b>	<b>30</b>
I.4.1. Traitements .....	30
I.4.1.1. Alimentation entérale.....	30
I.4.1.2. Acide ursodésoxycholique.....	30
I.4.1.3. Vitamines liposolubles.....	31
I.4.1.4. Minéraux à l'état de traces.....	31
I.4.1.5. Restriction lipidique.....	31
I.4.1.6. Changement d'émulsions lipidiques.....	32
<i>Émulsion lipidique à base d'huile de poisson.....</i>	33
<i>Émulsion lipidique mixte.....</i>	33
<i>Un réel effet ?.....</i>	33
I.4.2. Pronostics.....	34
I.4.2.1. Conséquences nutritionnelles.....	34
I.4.2.2. Conséquences hépatiques.....	35
<b>II. Problématique, hypothèse et objectifs.....</b>	<b>36</b>
<b>II.1. Définition du problème .....</b>	<b>36</b>
<b>II.2. Hypothèse de recherche.....</b>	<b>36</b>
<b>II.3. Objectifs .....</b>	<b>36</b>
<b>III. Méthodologie.....</b>	<b>37</b>
<b>III.1. Préliminaire de l'étude .....</b>	<b>37</b>
<b>III.2. Méthode présentée dans l'article.....</b>	<b>37</b>
<b>III.3. Collecte de données.....</b>	<b>37</b>
<b>III.4. Stratification de l'âge gestationnel .....</b>	<b>39</b>
<b>III.5. Protocoles à l'unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine .....</b>	<b>40</b>
III.5.1. Protocole d'alimentation entérale.....	40
III.5.2. Protocole de gestion de cholestase.....	40
III.5.3. Usage d'émulsions lipidiques à base d'huile de poisson ou mixtes.....	41
<b>III.6. Considérations éthiques .....</b>	<b>41</b>
<b>III.7. Contribution au projet .....</b>	<b>41</b>

<b>IV. Résultats</b> .....	<b>42</b>
<b>V. Discussion</b> .....	<b>73</b>
<b>V.1. Retour sur l'article</b> .....	<b>73</b>
V.1.1. Incidence .....	73
V.1.2. Étiologie .....	74
V.1.3. Traitement .....	74
V.1.4. Pronostic.....	75
<b>V.2. Pertinence clinique</b> .....	<b>75</b>
<b>V.3. Forces et limites</b> .....	<b>76</b>
V.3.1. Une étude de cohorte rétrospective.....	76
V.3.2. Population à l'étude .....	76
V.3.3. Qualité des données .....	77
<b>V.4. Perspectives de recherche</b> .....	<b>77</b>
V.4.1. Sur la même cohorte .....	77
V.4.2. D'autres études futures.....	78
<b>VI. Conclusion</b> .....	<b>80</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>81</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>88</b>

## Liste des tableaux

### Tableaux paraissant dans la section « Introduction »

Tableau 1. Étiologies de la cholestase néonatale .....	22
Tableau 2. Composition des différentes émulsions lipidiques utilisées au CHU Sainte-Justine ..	33

### Tableaux paraissant dans l'article « *The Effect of Gestational Age on the Incidence, Etiology, Treatment and Prognosis of Neonatal Cholestasis* »

Table 1. Comparison of patient characteristics, major morbidities, and mortality between cholestatic infants and non-cholestatic infants.....	59
Table 2. Infants with neonatal cholestasis: population characteristics, clinical evolution and treatments administration based on GA stratification .....	61

### Tableau paraissant en supplément lors de la soumission de l'article (*Online-only content*)

Table 1. Univariate linear regression analysis in relation to duration of cholestasis in days .....	68
---	----



## Liste des figures

### Figures paraissant dans la section « Introduction »

<b>Figure 1.</b> Système digestif : foie et vésicule biliaire .....	19
<b>Figure 2.</b> Histologie de la sécrétion biliaire .....	20
<b>Figure 3.</b> Principales étapes de la production de la bile dans les hépatocytes. ....	21
<b>Figure 4.</b> Approche algorithmique de l'évaluation du nouveau-né avec hyperbilirubinémie conjuguée. ....	26
<b>Figure 5.</b> Potentiel inflammatoire des différentes sources d'huiles des émulsions lipidiques commercialisées au Canada. ....	32
<b>Figure 6.</b> Distribution de l'âge gestationnel des nouveau-nés avec cholestase néonatale à l'étude .....	40

### Figures paraissant dans l'article « *The Effect of Gestational Age on the Incidence, Etiology, Treatment and Prognosis of Neonatal Cholestasis* »

<b>Figure 1.</b> Etiologies of neonatal cholestasis in the study participants according to GA .....	62
<b>Figure 2.</b> Algorithmic approach to the evaluation of cholestatic infants based on GA stratification .....	64

### Figures paraissant en supplément lors de la soumission de l'article (*Online-only content*)

<b>Figure 1.</b> Gestational age distribution among infants with neonatal cholestasis (n=125).....	66
<b>Figure 2.</b> Clinical outcome of study participants according to GA.....	67

## Liste des sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Âge gestationnel

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

APGAR : Apparence, pouls, grimace, activité et respiration

BSEP: *Bile salt export pump*

CHU: Centre hospitalier universitaire

CIFP : Cholestase intrahépatique familiale progressive

cMOAT: *Canalicular multispecific organic anion transporter*

DHA : Acide docosahexaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

FSC : Formule sanguine complète

GGT : Gamma-glutamyl transférase

IC : Intervalle de confiance

MDR3: *Multidrug resistance protein 3*

NP : Nutrition parentérale

NTCP: *Na taurocholate cotransporting polypeptide*

OATP: *Organic anion transporting protein*

PAL : Phosphatase alcaline

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RIN : Rapport international normalisé

RNC : Réseau Néonatal Canadien

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*

TCM : Triglycérides à chaînes moyennes

TSH : *Thyroid-stimulating hormone*

## Remerciements

Je tiens à remercier de tout cœur mon directeur de recherche, Dr Ibrahim Mohamed, pour son encadrement exceptionnel. Sa passion pour sa profession et pour ses travaux de recherche fait de lui un clinicien-chercheur qui m'inspire à tous les jours. Merci de m'avoir accordé tout le temps nécessaire même dans vos périodes les plus occupées. Grâce à nos discussions, j'ai pu avoir droit à un enseignement de qualité et à des échanges toujours constructifs. Je suis extrêmement heureuse de prendre part à cette interdisciplinarité afin de contribuer à la nutrition néonatale.

Un grand merci à mon co-directeur, Dr Jean-Claude Lavoie, pour son encadrement et sa disponibilité sans précédent. La porte de votre bureau a toujours été grande ouverte pour moi. Vous avez réussi à me transmettre une éthique et une rigueur de travail qui me seront certainement bénéfiques. Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de mon stage PREMIER de la Faculté de Médecine, à l'été 2018, au sein de votre laboratoire. C'est après tout grâce à ce stage que j'ai pu me joindre à cette merveilleuse équipe pour mes études supérieures.

Merci à Clémence Guiraut pour sa constante rétroaction et sa pédagogie. J'ai hérité d'une méthodologie de travail de qualité que j'utilise quotidiennement au laboratoire. Merci à Maxime Thibault pour sa collaboration enrichissante, sa rétroaction constante et ses précieux conseils.

Un merci très spécial à mes collègues de laboratoire, Angela Mungala Lengo et Vitor Teixeira Nascimento, pour avoir été d'un soutien remarquable cette dernière année et demie. Votre bonne humeur, votre discipline et votre dévouement pour la recherche sont d'une grande inspiration pour moi. Je suis certaine que vous mènerez avec brio la suite de vos études de doctorat.

Je tiens à remercier ma famille pour leur soutien inconditionnel. Merci d'être là pour moi !

Je tiens à remercier l'ensemble des institutions qui m'ont financé durant mes études de maîtrise : les Instituts de Recherche en santé du Canada pour la bourse d'études supérieures du Canada au niveau de la maîtrise 2020-2021, la Fondation du CHU Sainte-Justine pour la bourse de maîtrise 2019-2020, la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal pour la bourse Mérite à l'hiver 2019, la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales de l'Université de Montréal pour la bourse Alma Mater à l'automne 2020, et finalement le département de Nutrition de la Faculté de

Médecine de l'Université de Montréal pour les bourses d'excellence à l'hiver et à l'automne 2019, et à l'hiver 2020.

Enfin, j'aimerais remercier Dre Chantal Bémour et Dr Fernando Alvarez d'avoir accepté d'évaluer mon mémoire de maîtrise et de me permettre de bénéficier de leur expertise respective.

## **Avant-propos**

Les avancements des soins néonataux et l'évolution de la prise en charge des nouveau-nés dans les dernières décennies visent à prévenir et à traiter les nombreuses complications et morbidités auxquelles sont exposés les prématurés.

Une première étude rétrospective auprès de patients admis en néonatalogie au CHU Sainte-Justine entre 2004 et 2007, et ayant développé une cholestase hépatique, a été menée par l'équipe du Dr Mohamed. Cette étude avait pour but de décrire l'incidence et l'étiologie de la cholestase néonatale et de documenter l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique pour le traitement de cette pathologie.

Or, depuis les dix dernières années, les prématurés extrêmes ont de meilleures chances de survie, les causes possibles de la cholestase hépatique sont mieux dépistées, de nouveaux protocoles d'alimentation ont émergé et de nouvelles émulsions lipidiques ont été développées. Ces avancements laissent croire que l'incidence, l'étiologie, la sévérité et le pronostic de la cholestase hépatique en néonatalogie auraient évolué depuis cette dernière publication.

# I. Introduction

## I.1. Naissance à terme et prématurité

### I.1.1. Définition

Une naissance est considérée à terme si elle survient après 37 semaines complètes d'âge gestationnel (AG). Or, chaque année, environ 15 millions de prématurés, de moins de 37 semaines d'AG, naissent à travers le monde. Ce nombre demeure en constante augmentation. L'Organisation Mondiale de la Santé considère trois catégories de prématurité :

- la prématurité extrême : moins de 28 semaines d'AG;
- la grande prématurité : entre 28 et 31<sup>6/7</sup> semaine d'AG;
- la prématurité moyenne, voire tardive : entre 32 et la 36<sup>6/7</sup> semaine d'AG. (1)

Les naissances prématurées représentent 11% des naissances vivantes à travers le monde, dont 5,2% (intervalle de confiance (IC) 95% : 5,1-5,3) sont des extrêmes prématurés, 10,4% (IC 95% : 10,3-10,5) sont des grands prématurés et finalement, 84,3% (IC 95% : 84,1-84,5) sont des prématurés moyens ou tardifs. (2)

### I.1.2. Prématurité et hausse du taux de survie

Au cours des dernières décennies, la survie des extrêmes prématurés est en hausse. À leur première hospitalisation, le taux de survie s'élève à 74%, avec un taux qui est d'autant plus élevé que l'AG est avancé. (3)

Toutefois, ces extrêmes prématurés sont susceptibles au développement de nombreuses complications et de morbidités à court et à long termes. Parmi les morbidités à court terme, on retrouve notamment le syndrome de détresse respiratoire, la persistance du canal artériel, l'infection, l'entérocolite nécrosante, et la rétinopathie du prématuré. La dysplasie broncho-pulmonaire et les complications neuro-développementales induisent des conséquences sur le long terme. (3)

## **I.2. Cholestase néonatale : définitions, incidence et étiologies**

### **I.2.1. Définition**

La cholestase hépatique néonatale est définie par une réduction dans la formation ou le flux et l'excrétion de la bile. (4) Cela mène ainsi à une accumulation des substances biliaires dans le sang, à l'origine de l'hyperbilirubinémie conjuguée, la première manifestation clinique de la cholestase. (5)

La bilirubine est un produit de dégradation des globules rouges, issue du catabolisme de l'hémoglobine. La bilirubine non-conjuguée est insoluble dans l'eau, et est ainsi transportée dans la circulation sanguine en étant liée à l'albumine. Une fois rendue au niveau du foie, cette bilirubine non-conjuguée se lie à l'acide glucuronique pour devenir conjuguée et ainsi soluble dans l'eau. Cette molécule prend donc part à la constitution de la bile qui sera excrétée au niveau du système digestif. La bilirubine totale correspond à la somme de la bilirubine conjuguée et non-conjuguée. (6)

### **I.2.2. Critères diagnostics**

Dans la littérature scientifique, les critères diagnostics diffèrent selon les références. Ainsi, l'hyperbilirubinémie conjuguée est définie selon plusieurs seuils, les plus communs étant :

- par concentrations de bilirubine conjuguée : excédant 1 mg/dL (17  $\mu\text{mol/L}$ ) (7) ou 2 mg/dL (34  $\mu\text{mol/L}$ ). (8)
- par ratio de concentrations de bilirubine conjuguée par rapport à la bilirubine totale : excédant 15% (9) ou 20%. (8)

La valeur seuil diagnostique de la cholestase est arbitraire et ne corrèle pas avec une atteinte fonctionnelle ou physiologique particulière. (10) C'est ce qui expliquerait donc l'existence de ces différentes valeurs dans la littérature. Toutefois, conventionnellement, la définition de la cholestase dans la population néonatale est une concentration de bilirubine conjuguée excédant 2 mg/dL (34  $\mu\text{mol/L}$ ). (8, 10) Ce taux s'explique par le contexte néonatal suivant : l'hyperbilirubinémie touche fréquemment les nouveau-nés, incluant ceux à terme. Il s'agit d'une hausse des concentrations de bilirubine totale qui excèdent 5 mg/dL (86  $\mu\text{mol/L}$ ), que l'on appelle jaunisse du nouveau-né. Cette dernière peut toucher jusqu'à 60% des naissances à terme, durant leur première semaine de vie, et



la naissance prématurée est un de ses principaux facteurs de risque. Toutefois, malgré une élévation des concentrations de bilirubine totale et l'élévation parallèle des concentrations de bilirubine non-conjuguée et conjuguée, celles de la bilirubine conjuguée se doivent de rester sous le seuil de 2 mg/dL (34  $\mu$ mol/L). Dans les cas où ce seuil est dépassé, des investigations pour une cholestase néonatale et une atteinte au niveau hépatobiliaire, sont nécessaires. (11) Ainsi, dans une population néonatale, l'usage d'un seuil de bilirubine conjuguée excédant 1 mg/dL (17  $\mu$ mol/L) ou 15-20% de la bilirubine totale (excédant 0,75-1 mg/dL (13-17  $\mu$ mol/L) en cas de jaunisse) mènerait à un taux augmenté de faux positif de cholestase néonatale.

### **I.2.3. Développement fœtal du foie**

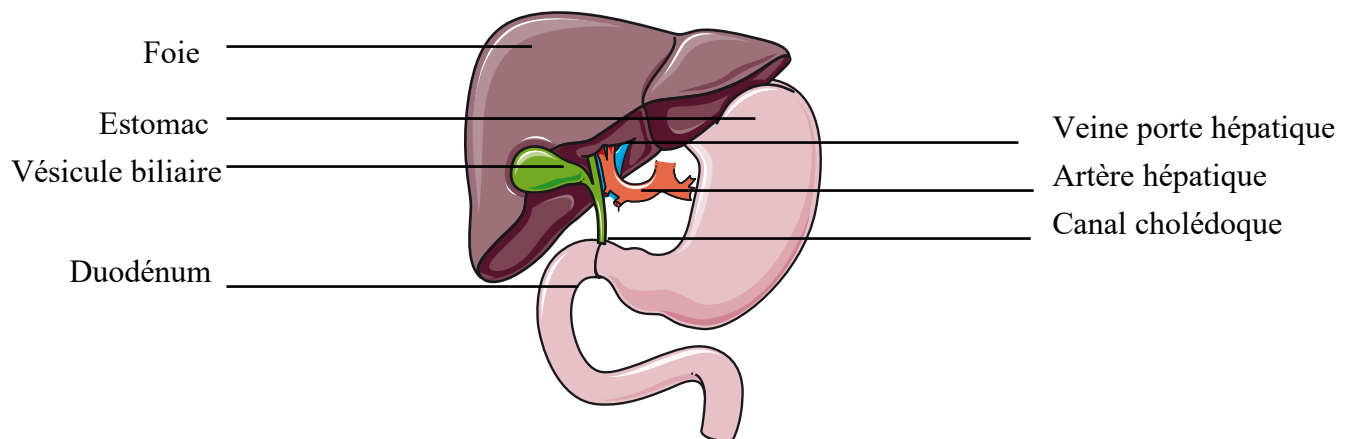
Un développement fœtal adéquat et une bonne maturation du foie sont essentiels à la fonctionnalité hépatique néonatale et même adulte. La programmation développementale de l'organogenèse hépatique est dépendante de facteurs génétiques et maternels. Ces facteurs sont intrinsèques (génétique, facteurs de croissance, hormones, nombre de fœtus, etc.) ou extrinsèques (nutrition maternelle, consommation, de tabac et d'alcool, insuffisance et vascularisation du placenta, etc.) et peuvent induire, dans les cas les plus sévères, un retard de croissance intra-utérin (RCIU). En cas d'hypoxie, ces fœtus en RCIU dirigeront le flux sanguin vers les organes vitaux tels que le cerveau, au détriment du foie qui sera hypoperfusé. Cela induit donc une perturbation du développement normal du foie, de sa masse et de ses fonctions dès la naissance. (12) La conjugaison de la bilirubine demeure également un processus immature chez les nouveau-nés. Cette immaturité est d'autant plus importante que l'AG est faible. En effet, les niveaux enzymatiques d'Uridine 5'-diphosphoglucuronyltransférase, permettant à la bilirubine non-conjuguée de se conjuguer à l'acide glucuronique, sont plus faibles chez les prématurés comparativement aux naissances à terme. (13)

La synthèse des acides biliaires dans le foie en maturation est bien souvent différente de celle à l'âge adulte. La formation de la bile débute vers la fin du premier trimestre de grossesse chez l'humain, autour de la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation, et augmente progressivement jusqu'à la naissance. (4) Par contre, dans divers modèles animaux néonataux, la diminution de la sécrétion de la bile est due à une immaturité de plusieurs mécanismes de synthèse d'acides biliaires, qui contribue à un pool réduit d'acides biliaires chez les nouveau-nés comparativement aux adultes. De plus, les enzymes responsables de la conjugaison de la bilirubine sont diminuées durant la période fœtale et néonatale puis augmentent ensuite jusqu'à l'âge pédiatrique puis adulte. (14) Les

acides biliaires étant essentielles à la sécrétion de la bile, cette réduction du pool chez les nouveau-nés induit inévitablement une diminution de formation de bile. (4)

#### I.2.4. Fonctionnement normal du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'appareil digestif, qui représente le lieu central de la synthèse énergétique et protéique, du métabolisme et de la détoxification. Les cellules prédominantes du foie, les hépatocytes, sont impliquées dans ces mécanismes et jouent un rôle clé dans la synthèse des acides biliaires. (9) C'est lors du passage d'un bol alimentaire contenant des lipides au niveau du duodénum, que la sécrétion d'enzymes pancréatiques a lieu. Cette dernière est accompagnée d'une contraction du muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique, permettant ainsi la libération du contenu en bile de la vésicule biliaire (Figure 1). (15)



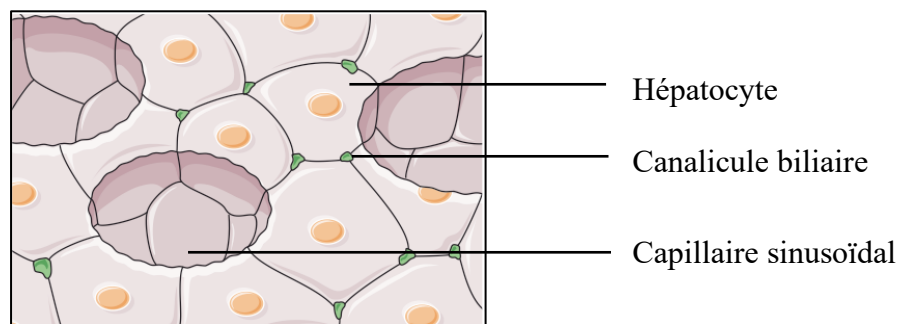
**Figure 1.** Système digestif : foie et vésicule biliaire

Figure adaptée de Smart Servier Medical Art, sous la licence d'attribution 3.0 non transposée (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.fr>)

L'émulsification des lipides alimentaires débute au niveau de la bouche, par la lipase linguale, se poursuit au niveau de l'estomac, par la lipase gastrique, pour enfin se terminer au niveau du duodénum, par les lipases pancréatiques. Les produits de la dégradation de ces lipides alimentaires sont ensuite solubilisés dans des gouttelettes lipidiques, converties en micelles mixtes grâce à l'action de la bile. Cela favorise ainsi l'absorption de ces micelles au niveau de la membrane entérocytaire et leur acheminement jusqu'à la bicouche phospho-lipidiques, où les acides gras pourront ensuite diffuser. Les sels biliaires, issus de ces micelles mixtes, demeurent dans la lumière intestinale afin d'être absorbés au niveau de l'iléon terminal, puis recyclés via la circulation

entérohépatique. (15) Ainsi, la bile favorise l'absorption des lipides et des vitamines lipo-solubles (vitamines A, D, E et K) au niveau intestinal. (9)

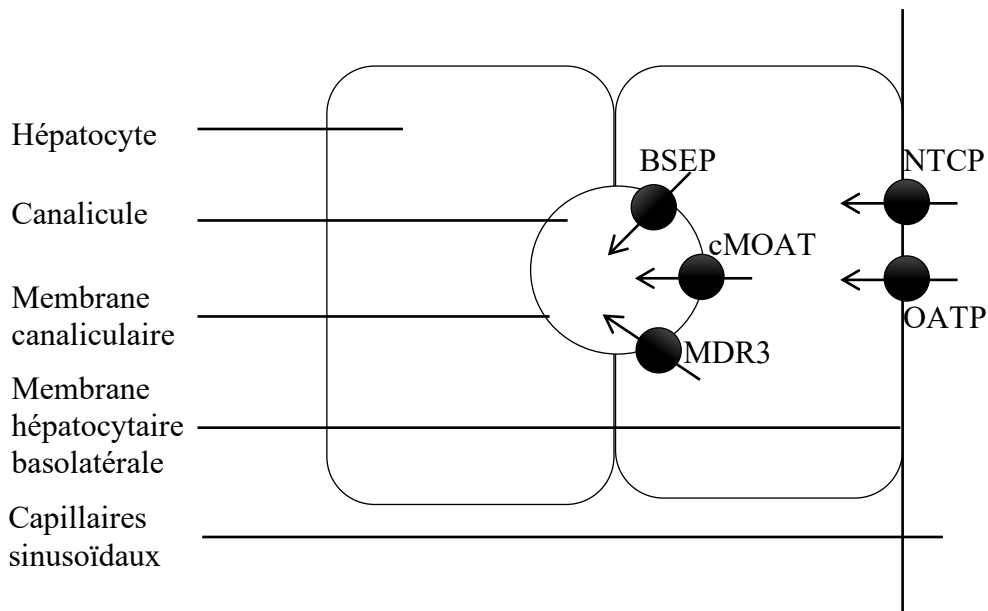
Cette bile est essentiellement constituée d'acides biliaires, de bilirubine et d'acides gras. Elle est tout d'abord fabriquée dans les hépatocytes, sécrétée dans les canalicules biliaires, transportée par les canaux biliaires pour finalement être sécrétée dans l'intestin ou stockée au niveau de la vésicule biliaire. (9) Cette production de bile se fait par un processus actif, permettant d'acheminer les acides biliaires dans les canalicules biliaires (Figure 2) via un gradient de concentration, accompagné d'un mouvement passif d'eau. (16)



**Figure 2.** Histologie de la sécrétion biliaire

Figure adaptée de Smart Servier Medical Art, sous la licence d'attribution 3.0 non transposée (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.fr>)

Ce processus implique essentiellement des transporteurs actifs (Figure 3). Au niveau de la membrane hépatocytaire basolatérale, les transporteurs NTCP (*Na taurocholate cotransporting polypeptide*; polypeptide co-transporteur de Na/taurocholate) et OATP (*organic anion transporting protein*; protéine transporteur d'anions organiques) permettent le captage des acides biliaires à partir du sang des capillaires sinusoidaux. Ensuite, au niveau de la membrane canaliculaire, les transporteurs BSEP (*bile salt export pump*; pompe d'exportation des sels biliaires), cMOAT (*canalicular multispecific organic anion transporter*; transporteur canaliculaire multispécifique d'anions organiques) et MDR3 (*multidrug resistance protein 3*; protéine de type 3 de résistance multidrogue), permettent d'exporter les phospholipides. (16)



**Figure 3.** Principales étapes de la production de la bile dans les hépatocytes.

*BSEP, bile salt export pump; cMOAT, canalicular multispecific organic anion transporter; MDR3, multidrug resistance protein 3; NTCP, Na taurocholate cotransporting polypeptide; OATP, organic anion transporting protein.* Figure adaptée de Girard et al. (16)

### I.2.5. Pathophysiologie

Lors d'atteinte ou de lésion au niveau hépatique, ou encore lors d'infection, les hépatocytes se doivent de se protéger des concentrations élevées d'acides biliaires, induisant des effets cytotoxiques. Ainsi, l'expression des transporteurs, mentionnés ci-haut, se trouve modifiée (16), menant à la première manifestation clinique de la cholestase : l'hyperbilirubinémie conjuguée. (5)

Alors que la cholestase est une pathologie qui existe chez tous les groupes d'âge, les nouveau-nés sont particulièrement prédisposés à son développement. Cela est étroitement en lien avec l'immaturation de leur foie, particulièrement sensible aux atteintes hépatiques et systémiques. Certains processus deviennent matures à la fin de la gestation, alors que d'autres, notamment le processus de formation de la bile, gagnent en maturité dans les premiers mois de vie (4) pour atteindre leur plein potentiel vers l'âge de 12 mois. (17)

### I.2.6. Incidence

L'incidence de la cholestase néonatale, communément documentée dans la littérature, est d'une naissance sur 2 500 chez les nouveau-nés à terme. (18) Cependant, les critères diagnostics et les

populations à l'étude sont souvent différents. De plus, la cholestase néonatale est étroitement en lien avec les conditions cliniques des patients et les soins qui leur sont offerts. Dans une unité de soins intensifs néonatale, l'incidence de la cholestase s'élevait à 0,4% chez les nouveau-nés  $\geq 37$  semaines d'AG, à 2,2% chez les nouveau-nés de 33 à 36 semaines d'AG et à 4,5% des nouveau-nés  $\leq 32$  semaines d'AG. (19) Une revue systématique a démontré que 28% des nouveau-nés recevant la nutrition parentérale (NP) pour plus de 14 jours ont développé une cholestase, et cette incidence peut s'élever jusqu'à 74% selon l'AG et l'indication de la NP. (10) Dans une population de nouveau-nés atteints de sepsis, l'incidence de la cholestase s'élevait à 66%. (20)

### I.2.7. Étiologies

Les causes de la cholestase néonatale sont nombreuses et variées. (Tableau 1)

Infectieux	Herpès Simplex I et II, cytomégalovirus, adénovirus, hépatite B, sepsis, infection urinaire, cholécystite, cholangite
Endocrinien	Hypothyroïdisme, pan-hypopituitarisme, insuffisance adrénale
Métabolique / Génétique	Galactosémie, tyrosinémie de type I, syndrome Dubin-Johnson, syndrome de Rotor, désordre de la synthèse des acides biliaires, déficience en $\alpha$ -1-antitrypsine, fibrose kystique, cholestase intra-hépatique familiale progressive
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, ischémie hépatique
Syndromique	Trisomie 21, trisomie 13, trisomie 18, syndrome d'Alagille, syndrome de Joubert, syndrome d'Ivemark, syndrome de Beckwith-Wiedemann, syndrome de Bardet-Biedl
Biliaire	Atrésie biliaire, kyste du cholédoque, lithiase du cholédoque, cholangite sclérosante néonatale, obstruction par une masse ou une sténose
Nutritionnel	Nutrition parentérale

**Tableau 1.** Étiologies de la cholestase néonatale

Adaptée de Lane et al. (9)

Les étiologies de la cholestase se classent en trois grandes familles : les causes exclusivement extra-hépatiques, les causes à la fois intra et extra-hépatiques, et les causes exclusivement intra-hépatiques.

### I.2.7.1. Les causes extra-hépatiques

Rares et ne représentant que 5% des étiologies de la cholestase néonatale, ces atteintes touchent essentiellement les canaux biliaires. La perforation spontanée du canal biliaire principal et le kyste du cholédoque nécessitent des interventions chirurgicales. D'autres facteurs peuvent prédisposer à ces causes extra-hépatiques, tels que la NP ou l'hémolyse dans les cas de la lithiase du cholédoque. (16)

### I.2.7.2. Les causes intra-hépatiques

Les causes intra-hépatiques de la cholestase sont nombreuses et hétérogènes. Les infections congénitales, telles que la toxoplasmose, la syphilis, la rubéole, le cytomégalovirus ainsi que l'herpès, ou encore, les infections bactériennes (sepsis ou infections urinaires) peuvent être en cause et mènent à une inhibition du transport des acides biliaires canaliculaires. (16) L'ischémie hépatique, soit une insuffisance de la circulation sanguine au niveau du foie, peut également être à l'origine d'une cholestase néonatale.

Plusieurs maladies génétiques contribuent aux étiologies intra-hépatiques de la cholestase. Le syndrome d'Alagille, associé à une dysmorphie faciale, se caractérise par un ictère néonatal et une atteinte à plusieurs organes, dont le foie. De transmission génétique dominante, ce syndrome touche une sur 100 000 naissances vivantes, et est associé à une rareté de canaux biliaires interlobulaires. Lors d'ictère sévère, une transplantation hépatique peut devenir nécessaire. (16) La déficience en  $\alpha$ -1-antitrypsine est une maladie récessive touchant une sur 2 000 naissances vivantes. L' $\alpha$ -1-antitrypsine est une protéine synthétisée au niveau du foie puis exportée vers les poumons pour éviter les lésions pulmonaires. Par contre, la protéine anormale avec un phénotype « Z », ne peut être exportée hors du foie, s'accumule au niveau intrahépatique et induit une autophagie et des lésions hépatocellulaires. (16) La mucoviscidose, touchant une sur 2 000 naissances vivantes caucasiennes, peut mener à une cholestase en raison des sécrétions mucoïdes anormales qui induisent une obstruction des canaux biliaires. (16) La cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, pouvant évoluer vers une cirrhose ou insuffisance hépatique. Six phénotypes identifiés sont à l'origine de la cholestase :

- la CIFP-1, issue d'une mutation du gène *Familial Intrahepatic Cholestasis 1*, qui code pour une adénosine tri-phosphatase impliquée dans la synthèse de la bile ; (16)

- la CIFP-2, issue d'une mutation du gène BSEP, qui est impliquée dans l'exportation des sels biliaires dans les canalicules ; (16)
- la CIFP-3, issue d'une mutation du gène MDR3, transporteur hépatocytaire transmembranaire des phospholipides ; (16)
- la CIFP-4, issue d'une mutation du gène TJP2 (*Tight junction protein 2*; protéine de jonction serrée 2), impliquée dans l'organisation épithéliale et endothéliale des jonctions intercellulaires ; (21)
- la CIFP-5, issue d'une mutation du gène NR1H4 (*Nuclear receptor subfamily 1 group H member 4* ; récepteur nucléaire sous-famille 1 groupe H membre 4) codant pour le récepteur FXR (Farnesoid X receptor ; récepteur farnesoïde X), impliqué dans la stimulation de l'excrétion des sels biliaires ; (22)
- la CIFP-6, issue d'une mutation du gène MYO5B (*Myosin VB* ; Myosine VB), induisant une perte de l'expression des transporteurs BSEP et MDR3. (22)

Des erreurs innées de la synthèse des acides biliaires peuvent également mener à une cholestase néonatale, évoluant vers une fibrose, et peuvent être induites par la mutation de plusieurs gènes. (16) Finalement, la maladie de Niemann Pick Type C est une maladie à transmission autosomique récessive du stockage des lipides, menant à un transport inadéquat du cholestérol intracellulaire, associée à des troubles neurologiques. La cholestase induite par cette pathologie est souvent associée à une hépatomégalie et splénomégalie. (16)

Des maladies mitochondriales peuvent également mener au développement d'une cholestase néonatale, à travers une atteinte hépatique progressive, qui peut souvent devenir fatale. La galactosémie et la tyrosinémie sont, respectivement, des anomalies du métabolisme du galactose et de la tyrosine, menant à une insuffisance hépatique. L'intervention précoce est cruciale et un régime sans lactose ou restreint en tyrosine s'impose. (16)

Alors que certaines prises médicamenteuses font partie des causes toxiques d'atteintes intra-hépatiques au foie menant à une cholestase, la NP demeure l'agent toxique le plus fréquent durant la période néonatale. (16) La cholestase néonatale induite par la NP sera abordée à la section I.3.2.

### I.2.7.3. Les causes extra et intra-hépatiques

Empêchant une évacuation adéquate de la bile du foie vers le duodénum, les causes, à la fois extra et intra-hépatiques, touchent les conduits biliaires situés à l'extérieur et à l'intérieur du foie. (23)

L'atrésie des voies biliaires a une incidence d'une sur 10 000 naissances vivantes. Elle résulte d'une destruction inflammatoire des canaux biliaires menant à une obstruction. Une intervention chirurgicale, nommée intervention de Kasai, est nécessaire et doit être réalisée dans les plus brefs délais. Une prise en charge tardive de cette pathologie peut mener à une insuffisance hépatique précoce, et est la première indication de transplantation hépatique chez les jeunes enfants. (16) La cholangite sclérosante néonatale peut également stimuler une atrésie des voies biliaires, avec une apparition précoce d'une cirrhose biliaire et hypertension portale. (16)

#### I.2.7.4. La cholestase néonatale transitoire

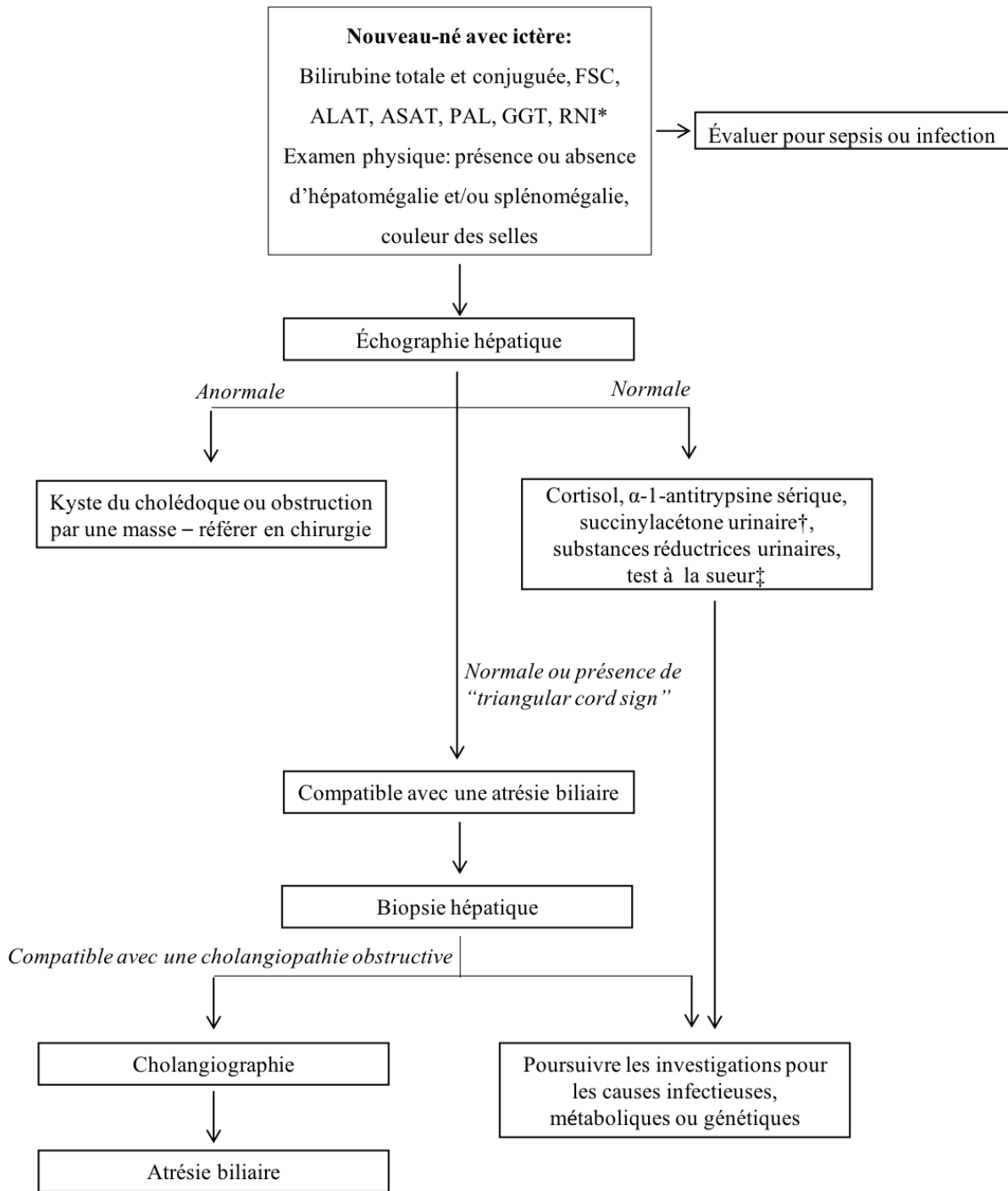
La cholestase néonatale transitoire, également nommée hépatite néonatale, est souvent induite par un mécanisme multifactoriel, incluant par exemple une sécrétion immature des acides biliaires, des lésions hépatiques, un jeûne prolongé. (16) La cholestase néonatale transitoire est caractérisée par une apparition précoce de la cholestase (durant la première semaine de vie), une absence de toutes les autres étiologies extra et intra-hépatiques mentionnées ci-haut, une normalisation spontanée des paramètres cliniques et biochimiques, ainsi qu'une présence d'éléments prédisposant tels qu'une détresse périnatale. (24) Les nouveau-nés atteints d'asphyxie à la naissance sont plus susceptibles de développer une cholestase néonatale transitoire. En effet, l'asphyxie et la durée du support ventilatoire sont des facteurs de risque à son développement. (25)

### **I.2.8. Diagnostics différentiels**

Une hyperbilirubinémie est souvent signe d'une atteinte au foie. (9) D'autres caractéristiques biologiques, tels qu'une augmentation des concentrations de la gamma-glutamyl transférase (GGT), de la phosphatase alcaline (PAL) et des sels biliaires sériques, peuvent également survenir lors d'une cholestase. En effet, un des premiers signes les plus constants lors de cholestase est un accroissement des sels biliaires dans le sérum. (16)

Afin d'assurer une prise en charge adéquate du patient atteint de cholestase, il est essentiel de commencer par traiter la cause sous-jacente de cette pathologie. Des algorithmes de diagnostic différentiel (Figure 4) sont ainsi établis afin de réaliser une exploration diagnostique menant à l'identification de l'étiologie de la cholestase. (9)





**Figure 4.** Approche algorithmique de l'évaluation du nouveau-né avec hyperbilirubinémie conjuguée.

*ALAT, alanine aminotransférase; ASAT, aspartate aminotransférase; FSC, formule sanguine complète; GGT, gamma-glutamyl transférase; PAL, phosphatase alcaline; RIN, rapport*

*international normalisé; Triangular cord sign, plage hyperéchogène; TSH, thyroid-stimulating hormone.* \* La présence ou l'absence d'insuffisance hépatique permet de guider vers des étiologies différentes. † La tyrosinémie héréditaire de type I et ‡ la fibrose kystique sont des maladies faisant partie du dépistage néonatal dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal du Ministère de la Santé et des Services Sociaux. (26) Adaptée de Lane et al. (9)

Dans la pratique actuelle, l'examen clinique et de laboratoire et l'échographie permettent de limiter le recours à la biopsie hépatique. Dans de nombreux cas d'atrésie biliaire, la biopsie ne s'effectue qu'en dernier recours. (27)

### **I.3. Cholestase associée à la nutrition parentérale**

#### **I.3.1. Nutrition parentérale : rôle chez les nouveau-nés**

Alors que durant la grossesse le fœtus comble ses besoins grâce aux apports fournis à travers la veine ombilicale, le milieu extra-utérin peut présenter de nombreux défis. (28) À la naissance, il existe une corrélation directe entre l'AG et le poids de naissance. De façon générale, ce poids de naissance est d'autant plus important que l'AG du nouveau-né est avancé. (29) Chez les prématurés, particulièrement chez les nouveau-nés de très faible poids (1 000 – 1 499 grammes) ou d'extrêmement faible poids de naissance (< 1 000 grammes), l'immatunité de leur corps, notamment de leurs systèmes digestif et respiratoire, et des réflexes de succion et de déglutition, nécessite un support nutritionnel par voie parentérale. (28, 30) En effet, lorsqu'une alimentation entérale n'est pas possible ou n'est pas optimale, il demeure essentiel de subvenir aux besoins énergétiques, en macronutriments (acides aminés, glucides et lipides), en micronutriments et en électrolytes. (30)

#### **I.3.2. Incidence de la cholestase associée à la nutrition parentérale**

Une récente méta-analyse a estimé l'incidence moyenne de la cholestase associée à la NP, chez des nouveau-nés et enfants ayant recours à une NP pour plus de 14 jours, à 28,2%. Toutefois, une grande variabilité est rapportée entre les différentes études. (10) L'incidence de la cholestase induite par la NP est directement proportionnelle à la durée de son administration. Ainsi, l'incidence est de 15,7% chez des individus ayant reçu la NP pour 14 à 30 jours, et cette incidence s'élève à 60,8% lorsqu'elle est reçue pour plus de 60 jours ( $p < 0,0001$ ). (10)

### **I.3.3. Toxicité associée**

Bien qu'essentielle, cette NP n'est donc pas sans conséquence. En effet, elle est considérée l'agent toxique au niveau du foie le plus fréquent administrée aux soins intensifs de néonatalogie. (16) L'administration prolongée de la NP induit donc de nombreuses complications, dont la cholestase néonatale. (28) Il devient alors crucial de déterminer les éléments en lien avec l'administration de la NP qui seraient impliqués dans le développement de la cholestase néonatale. Une toxicité peut être obtenue par une courte exposition à une haute dose d'un agent toxique ou une longue exposition à une faible dose de ce dernier.

#### **I.3.3.1. Durée prolongée de la nutrition parentérale**

La prématurité, le faible poids de naissance et la durée de la NP sont fréquemment documentés comme des facteurs de risque de la cholestase associée à la NP. Ainsi, il est difficile de discerner l'effet d'un de ces facteurs de risque individuellement, une naissance prématurée ou de faible poids prédisposant à une NP d'une longue durée. Pourtant, en comparant des nouveau-nés démographiquement similaires, ceux ayant développé une cholestase avaient reçu une NP pour une durée plus longue ( $p = 0,003$ ). (31)

#### **I.3.3.2. Jeûne ou cessation prolongée de la nutrition entérale**

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le développement d'une cholestase associée à une NP lors d'une diminution de stimulation entérale. On retrouve notamment une diminution de la sécrétion des hormones de croissance impliquées dans la maturation des hépatocytes ainsi qu'une diminution des hormones gastro-intestinales menant non seulement à une stase biliaire, mais aussi à une réduction de la contractilité de la vésicule biliaire. (31, 32) Une absence de motilité intestinale est également favorable à la prolifération bactérienne et le développement d'infections. (32) Ainsi, une succession d'épisodes de sepsis est associée à une hausse de 30% des concentrations de bilirubine, paramètre biochimique de diagnostic de la cholestase. (33)

#### **I.3.3.3. Complications en lien avec le cathéter**

Une des principales complications en lien avec l'usage des cathéters lors d'une NP est l'infection. L'incidence du sepsis lors de l'administration de la NP est plus élevée chez les nouveau-nés ayant un AG plus faible. Cela est notamment en lien avec l'immaturité de leur réponse immunitaire. (34) Chez les patients ayant développé une cholestase tout en recevant une NP, le taux de sepsis est plus

élevé. (35) En effet, la cholestase est connue pour être une complication d'infection bactérienne à Gram négatif, impliquée dans le tiers des cas de jaunisse néonatale. (36)

#### I.3.3.4. Composition de la nutrition parentérale

##### *Apports élevés en macronutriments*

Des apports élevés en macronutriments sont documentés pour être en lien avec la toxicité de la NP menant au développement de la cholestase. Ainsi, une administration de doses plus élevées d'acides aminés (3,6 g/kg/jour *versus* 2,3 g/kg/jour) (37), de glucides (14,4 g/kg/jour *versus* 12 g/kg/jour) (31), (16,2 g/kg/jour *versus* 13,4 g/kg/jour) (37), et de lipides (2-3 g/kg/jour *versus* 1 g/kg/jour) (38) constitue un facteur de risque au développement de la cholestase associée à la NP.

##### *Émulsions lipidiques à base de soya*

Les émulsions lipidiques à base de soya sont souvent documentées comme étant possiblement impliquées dans la pathogénèse de la cholestase associée à la NP. Cela est principalement dû à leur contenu en phytostérols, en acides gras polyinsaturés oméga-6 et leurs faibles concentrations d'antioxydants. (35) Lorsque les phytostérols sont consommés par voie entérale, leur absorption est limitée à 5%, alors qu'ils sont entièrement biodisponibles lorsqu'administrés parentéralement, menant ainsi à des concentrations sériques anormalement élevées. (39, 40) L'accumulation des phytostérols dans les membranes des cellules interférerait dans les protéines de transport impliquées dans la sécrétion de la bile, menant au développement de cholestase. (39) Ensuite, une augmentation du contenu ou un excès en acides gras polyinsaturés oméga-6 induit une augmentation de la réponse pro-inflammatoire, qui serait associée à l'inflammation hépatique en cas de cholestase associée à la NP. (40) Les acides gras insaturés sont particulièrement sensibles à la peroxydation et les produits issus de cette réaction, les hydroperoxydes lipidiques, expliquent en partie la toxicité de la NP en lien avec les émulsions lipidiques à base de soya. Les produits de dégradation, tels que les aldéhydes, peuvent directement endommager l'acide désoxyribonucléique (ADN). (41) Les concentrations d'hydroperoxydes contenues dans les émulsions lipidiques à base de soya sont 60 fois plus importantes lorsqu'exposées à la lumière issue de la photothérapie. La lumière ambiante contribue également à cette génération d'hydroperoxydes mais à des niveaux moindres en comparaison avec la photothérapie. Par exemple, des émulsions lipidiques à base de soya de type (Intralipid®), infusées sur 24 heures, ont un contenu moyen en hydroperoxydes de 97 µmol/L et 40 µmol/L, chez des nouveau-nés de l'unité de soins intensifs de néonatalogie recevant

ou non une photothérapie, respectivement. (42) Ces hydroperoxydes lipidiques ont des effets délétères au niveau cellulaire (43), sont considérés mutagènes et cancérigènes (41), et ont un effet cytotoxique qui s'ajoute donc aux nombreux oxydants auxquels sont exposés les prématurés. (42) Finalement, le faible contenu en  $\alpha$ -tocophérol, ayant un potentiel anti-oxydant, serait également impliqué dans le développement de la cholestase. Conjointement avec les enzymes anti-oxydantes, les anti-oxydants jouent un rôle essentiel dans la neutralisation des particules oxydantes. (40) Dans un modèle animal néonatal, le groupe ayant reçu une NP totale sur dix jours avec émulsion lipidique à base de soya, avait une diminution de l'activité de la superoxyde dismutase (enzyme anti-oxydante) et une augmentation de la peroxydation lipidique et de l'apoptose, comparativement au groupe alimenté oralement. Ceci démontre donc l'implication d'une déficience en anti-oxydants de l'émulsion lipidique de la NP dans ces mécanismes. (44)

## **I.4. Cholestase néonatale : traitements et pronostics**

### **I.4.1. Traitements**

La cholestase néonatale étant une pathologie à large éventail d'étiologies, son traitement devrait s'orienter vers la cause sous-jacente. Toutefois, d'autres traitements sont également utilisés pour contribuer à l'amélioration du pronostic des patients. (45)

#### **I.4.1.1. Alimentation entérale**

La mise en place de protocoles d'alimentation entérale, incluant notamment l'administration du colostrum, l'administration trophique et la progression de l'alimentation entérale, l'administration de bolus sur de plus ou moins longues durées, permet une amélioration de la prise pondérale, une réduction de la durée d'administration de la NP, une initiation de l'alimentation entérale à un plus jeune âge, et finalement, une diminution de l'incidence de la cholestase néonatale. (46)

#### **I.4.1.2. Acide ursodésoxycholique**

L'acide ursodésoxycholique (ursodiol) est un acide biliaire d'origine humaine et animale. (45) Chez l'humain, cet acide ursodésoxycholique représente 4% du pool d'acides biliaires. (47) Il s'agit également d'un médicament, administré par voie orale, est de plus en plus utilisé pour le traitement de la cholestase hépatique. Ses principaux mécanismes d'action sont les suivants : 1- la protection des cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires) contre les effets toxiques des acides biliaires, 2-

la stimulation de la sécrétion hépatobiliaire, et 3- la protection des hépatocytes contre les atteintes induites par les concentrations élevées de bilirubine. Ces mécanismes d'action dérivent du fait que l'ursodiol est un acide biliaire hydrophile. Son administration lui permet ainsi de devenir le principal acide biliaire et de remplacer les acides biliaires hydrophobes, potentiellement nuisibles et toxiques. (48) L'acide ursodésoxycholique est associé à un déclin plus rapide de la bilirubine conjuguée chez les nouveau-nés. (49) Chez des nouveau-nés d'extrêmement faible poids de naissance, l'acide ursodésoxycholique était associé à une durée plus courte de cholestase. (50) Aussi, son usage a permis une réduction des marqueurs biochimiques de la cholestase, dont la bilirubine conjuguée et l'ASAT. (51, 52)

#### I.4.1.3. Vitamines liposolubles

La NP, de par son contenu en micronutriments, permet de palier aux déficiences en vitamines liposolubles occasionnées par la cholestase. Par contre, lorsque le nouveau-né est alimenté entéralement, une supplémentation orale en vitamines liposolubles devient alors nécessaire. (45)

#### I.4.1.4. Minéraux à l'état de traces

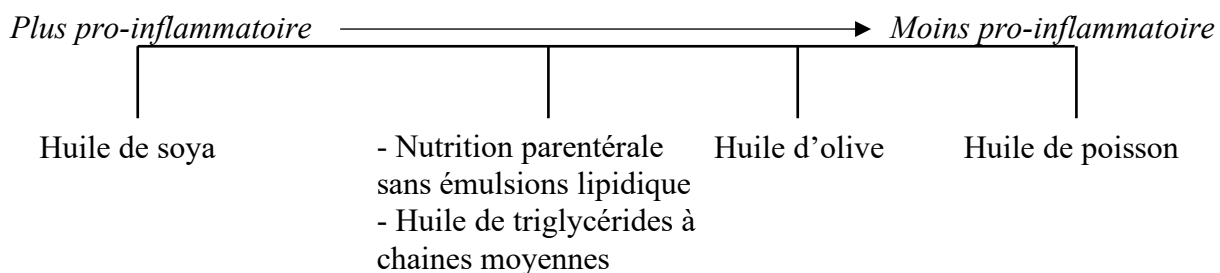
Lors du fonctionnement normal du foie et de la vésicule biliaire, la bile permet l'excrétion de certains minéraux à l'état de traces, dont le cuivre et le manganèse. Or, lors d'une cholestase, l'altération de l'excrétion de la bile mène à une accumulation de ces minéraux au niveau du foie, menant à une exacerbation de l'atteinte hépatique. (45) Ainsi, en cas de cholestase, une réduction de la dose administrée de cuivre et de manganèse via la NP est à considérer par les cliniciens. (53)

#### I.4.1.5. Restriction lipidique

La toxicité associée à une dose élevée d'administration de lipides nécessite une intervention thérapeutique. Ainsi, une restriction lipidique (1 g/kg/jour *versus* 2-3 g/kg/jour) réduit de moitié l'incidence de la cholestase associée à la NP chez les nouveau-nés ayant subi une chirurgie. (38) L'efficacité de cette intervention semble tout de même contradictoire dans la littérature. (54) D'autres études n'ont démontré aucun effet de la restriction lipidique sur l'incidence de la cholestase. (55, 56) Toutefois, l'impact de cette restriction calorique, et particulièrement de cette restriction en acides gras essentiels, demeure peu étudiée, surtout en ce qui a trait au neuro-développement des nouveau-nés. (40)

#### I.4.1.6. Changement d'émulsions lipidiques

Une première émulsion lipidique a été commercialisée en 1961, une grande nouveauté dans le domaine de la NP. Cette émulsion était à base d'huile de soya et demeure communément utilisée de nos jours. Par contre, après plusieurs décennies de son usage, de nouvelles recherches émergentes sur le potentiel pro et anti-inflammatoire de son contenu mènent à de nouvelles générations d'émulsions lipidiques (Figure 5) qui auraient des profils plus intéressants. (57)



**Figure 5.** Potentiel inflammatoire des différentes sources d'huiles des émulsions lipidiques commercialisées au Canada.

Adaptée de Vanek et al. (57)

Ainsi, ci-dessous (Tableau 2) la composition des différentes émulsions lipidiques actuellement disponibles au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine.

		Intralipid®	Omegaven®	50% Intralipid®/ 50% Omegaven®	SMOFlipid®
Source lipidique (%)	Huile de soya	100	0	50	30
	Huile à TCM	0	0	0	30
	Huile d'olive	0	0	0	25
	Huile de poisson	0	100	50	15
α-tocophérol (mg/100mL)		3,8	15 – 30	9,4 – 16,9	16 – 23
Phytostérols (mg/100mL)		34,8 ± 3,3	0	17,4 ± 1,7	4,76
Composition lipidique (%)	Linoléique ω-3	50	1 – 7	25,4 – 28,5	29
	α-linolénique ω-6	9	< 2	5,5	3
	DHA ω-3	0	12,8 – 28,2	6,4 – 14,1	3
	EPA ω-3	0	14,4 – 30,9	7,2 – 15,5	0,5

**Tableau 2.** Composition des différentes émulsions lipidiques utilisées au CHU Sainte-Justine  
*DHA, acide docosahexaénoïque ; EPA, acide eicosapentaénoïque ; TCM, Triglycérides à chaînes moyennes.* Adapté de Meisel, et al. (58)

#### *Émulsion lipidique à base d'huile de poisson*

L'Omegaven® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany) est la seule émulsion lipidique entièrement à base d'huile de poisson. Sa composition ne permet pas son usage auprès des nouveau-nés en monothérapie, ne comblant pas les besoins en acides gras essentiels. (58) Ainsi, elle est fréquemment administrée conjointement avec une émulsion lipidique à base d'huile de soya, pour un ratio de 1:1. (54)

#### *Émulsion lipidique mixte*

L'émulsion lipidique SMOFlipid® (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) est une émulsion mixte, composée de 30% d'huile de soya, 30% d'huile à triglycérides à chaînes moyennes, 25% d'huile d'olive et 15% d'huile de poisson. Alors que la présence de l'huile d'olive dans sa composition permet d'augmenter son contenu en acides gras monoinsaturés, la présence de l'huile de poisson permet d'augmenter son contenu en acides gras oméga-3. (58)

#### *Un réel effet ?*

Une revue de littérature et méta-analyse d'études randomisées ou quasi-randomisées contrôlées de nouveau-nés prématurés (de moins de 37 semaines d'AG) n'a démontré aucun effet de l'usage d'émulsion lipidique contenant de l'huile de poisson ou non dans la prévention de la cholestase (Risque relatif 0,61, IC à 95% : 0,24 – 1,56), ou l'incidence de la cholestase (Risque relatif 0,80, IC à 95% : 0,53 – 1,21). De plus, aucun bénéfice des émulsions lipidiques contenant de l'huile de poisson n'a pu être démontré sur la croissance ou sur d'autres complications comme la rétinopathie du prématuré sévère, la dysplasie bronchopulmonaire, l'entérocolite nécrosante, le sepsis ou le décès. (59) Une étude de cohorte prospective auprès d'extrêmes prématurés de très petit poids de naissance (< 1 500 grammes) ayant développé une cholestase n'a également pas pu démontrer le potentiel de l'émulsion lipidique à base d'huile de poisson (Omegaven®) dans la diminution de la durée de la cholestase ( $45 \pm 21$  vs  $43 \pm 32$  days). (60)

Une revue de littérature et méta-analyse a également été menée auprès des nouveau-nés à terme ou prématurés tardifs (34 à 36 semaines d'AG). Des résultats similaires ont été démontrés quant à



l'incidence de la cholestase chez une population de nouveau-nés n'ayant pas développé de cholestase par le passé et des nouveau-nés ayant subi des chirurgies (Risque relatif 1,20, IC à 95% : 0,38 – 3,76). (61)

À partir des données à notre disposition, il est difficile d'émettre des recommandations quant à l'usage des émulsions lipidiques pour une prévention ou diminution de l'incidence de la cholestase néonatale. Malgré leurs profils intéressants et leurs propriétés moins pro-inflammatoires, les études démontrant le bénéfice de ces émulsions lipidiques sont souvent isolées et à faibles échantillons. (59, 61) Par exemple, une étude pilote randomisée contrôlée multicentrique auprès de 24 nouveau-nés a démontré un taux de bilirubine conjuguée diminué chez les patients ayant reçu l'émulsion lipidique mixte (SMOFlipid®) en comparaison à l'Intralipid ( $-59 \mu\text{mol/L}$ ;  $P = 0,03$ ), et ces nouveau-nés étaient plus susceptibles de connaître une baisse de ce taux durant la période de suivi. (62)

## **I.4.2. Pronostics**

### **I.4.2.1. Conséquences nutritionnelles**

Une des conséquences de la cholestase néonatale, surtout lorsqu'elle se poursuit après le congé de l'hôpital, est un état de malnutrition aigüe ou chronique. En plus d'une altération du mécanisme impliquant la bile dans le système digestif facilitant l'absorption des lipides, certaines étiologies de la cholestase induisent une réduction des apports et une augmentation des besoins énergétiques occasionnées par des vomissements ou diarrhées. (16, 63) Quelques études se sont penchées sur le statut nutritionnel de ces nouveau-nés atteints de cholestase. Sur 38 nourrissons ( $5.6 \pm 3.2$  mois, étendue : 2–12 mois) ayant développé une cholestase néonatale et admis en unité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique, 74% étaient en malnutrition à leur admission, soit 34,2% en malnutrition chronique et 39,4% en malnutrition aigüe. (64) Une étude présentant la croissance, durant la première année de vie, des nouveau-nés ayant développé une cholestase néonatale démontre que les déficits de poids et de taille de ces individus commencent à s'installer entre les deux tranches de périodes suivantes: de « la naissance à 4 mois » et de « 5 à 7 mois », avec des déficits plus marqués chez les nourrissons avec une cholestase d'étiologie extra-hépatique. (63) Les vitamines A, D, E et K étant liposolubles, la cholestase néonatale peut ainsi occasionner une diminution de leur absorption et donc des déficiences chez ces nouveau-nés. (9) L'hyperbilirubinémie totale est documentée pour être prédicteur des déficiences en vitamines

liposolubles. En effet, dans une étude chez 92 patients atteints d'atrésie biliaire, les concentrations sériques de vitamines A, D et E étaient inversement corrélées avec les niveaux de bilirubine totale, alors que le Rapport International Normalisé (RIN), signe d'une déficience en vitamine K, était positivement corrélé avec ces niveaux de bilirubine totale. (65)

#### I.4.2.2. Conséquences hépatiques

Dans certains cas de cholestase ne pouvant être traités avec succès, la maladie peut évoluer vers une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation. (16) De plus, une relation est établie entre une administration prolongée de NP et une détérioration histopathologique du foie. Chez 24 nouveau-nés, sans pathologie du foie préalablement connue, recevant une NP puis décédés, une autopsie a été effectuée. Parmi ces patients, 79% avaient développé une cholestase, 71% une fibrose hépatique, 17% une nécrose ou apoptose et 13% une cirrhose. Alors que les patients ayant reçu une NP totale pour moins de deux semaines n'avaient pas évolué vers une fibrose ou n'avaient évolué que vers des stades légers, les patients ayant reçu cette NP totale pour plus de six semaines avaient tous développé des fibroses modérées à sévères. De plus, la totalité des patients l'ayant reçu pour plus de six semaines ont développé une cholestase légère, modérée ou sévère. Mis à part la durée de la NP totale corrélée avec ces atteintes histopathologiques ( $p = 0,008$ ), la dysplasie broncho-pulmonaire ( $p = 0,001$ ) et le fait d'être « petit pour l'âge gestationnel » ( $p = 0.003$ ) étaient également corrélés. (66)

## **II. Problématique, hypothèse et objectifs**

### **II.1. Définition du problème**

La cholestase hépatique est une pathologie à large éventail d'étiologies, affectant fréquemment les nouveau-nés. Alors que les prématurés ont un risque accru de développement d'une cholestase, les algorithmes de diagnostic différentiel ne proposent qu'une prise en charge unique, quelque soit l'AG du patient. Pourtant, une grande hétérogénéité existe dans les incidences et les étiologies de cette pathologie, plusieurs traitements sont disponibles, et les pronostics sont variables.

### **II.2. Hypothèse de recherche**

L'AG est un élément clé de l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase néonatale.

### **II.3. Objectifs**

- (1) Déterminer si le profil clinique, la prise en charge et le pronostic de la cholestase néonatale diffèrent selon l'AG de nouveau-nés d'une unité de néonatalogie d'un centre tertiaire.
- (2) Proposer un algorithme pour le diagnostic différentiel de la cholestase néonatale, sur la base d'une stratification de l'AG.

## **III. Méthodologie**

### **III.1. Préliminaire de l'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective des données recueillies prospectivement chez les nouveau-nés admis en néonatalogie au CHU Sainte Justine entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2017. Le choix de cette période s'explique par ce qui suit :

Une étude rétrospective auprès de patients admis en néonatalogie au CHU Sainte-Justine entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2007, et présentant une bilirubine conjuguée supérieure à 34  $\mu\text{mol/L}$ , a été menée. Cette étude avait pour but de décrire l'incidence, l'étiologie et l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique pour le traitement de la cholestase hépatique néonatale. (49) Or, depuis les dix dernières années, les prématurés extrêmes ont de meilleures chances de survie, les causes possibles de la cholestase hépatique sont mieux dépistées, de nouveaux protocoles d'alimentation ont émergé et de nouvelles émulsions lipidiques ont été développées. Ces avancements laissent croire que l'incidence, l'étiologie, la sévérité et le pronostic de la cholestase hépatique en néonatalogie auraient évolué depuis cette dernière publication. Selon nos connaissances, aucune étude comparative ne détaillerait l'évolution de l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase hépatique dans le temps, soit à un intervalle de dix ans. Cet autre volet du projet fera donc l'objet d'une seconde publication, qui ne sera pas incluse dans ce mémoire.

### **III.2. Méthode présentée dans l'article**

Un manuscrit a été produit en vue d'une publication. Il a été soumis, avec l'accord des co-auteurs, au journal scientifique *The Journal of Pediatrics*. Cette article, intitulé *The Effect of Gestational Age on the Incidence, Etiology, Treatment, and Prognosis of Neonatal Cholestasis*, constitue la version finale au moment du dépôt du mémoire. La méthodologie utilisée dans le cadre de cette étude rétrospective y est clairement décrite. Les tableaux, les figures et les références de ce manuscrit sont indépendants de ceux présentés dans le mémoire.

### **III.3. Collecte de données**

À partir des données de laboratoire du CHU Sainte-Justine, une liste des patients potentiels, ayant une concentration de bilirubine conjuguée excédant 34  $\mu\text{mol/L}$ , valeur seuil diagnostique de la

cholestase néonatale, conventionnellement utilisée dans la population néonatale, (8, 10) et admis en néonatalogie entre 2014 et 2017 a été générée. Les dossiers des patients concernés ont été traités pour vérifier s'ils répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion établis.

Les critères d'inclusion à notre étude sont :

- Deux valeurs consécutives de bilirubine conjuguée supérieure ou égale à 34  $\mu\text{mol/L}$ . Le choix de deux valeurs consécutives permet d'éliminer les erreurs qui peuvent découler d'une mauvaise identification d'un échantillon sanguin ou d'un dosage de laboratoire erroné.
- Une admission en néonatalogie au CHU Sainte-Justine entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2017.

Le critère d'exclusion à notre étude est :

- Le développement d'une cholestase après la période néonatale, soit plus de 28 jours après une naissance à terme ou l'équivalent d'âge corrigé.

La collecte de données a été réalisée à partir des données informatisées dans les logiciels de *Chartmaxx* et *Sofilab*. L'informatisation de l'ensemble des dossiers patients au CHU Sainte-Justine s'étant faite au courant de l'année 2014, quelques dossiers non-informatisés de patients du début de la cohorte ont été consultés aux archives. Les données ont été colligées dans un formulaire conçu dans le logiciel *Access*. Une extraction de données depuis *Access* vers le logiciel *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) a été réalisée pour des fins d'analyses statistiques. La grille complète de collecte de données est disponible à l'annexe 1.

L'incidence de la cholestase hépatique néonatale est évaluée en comparant le nombre de patients à l'étude avec le nombre d'admissions en néonatalogie au cours de cette même période. Les patients avec cholestase sont décrits selon leurs caractéristiques démographiques et cliniques (telles que le poids à la naissance, l'AG, le score Appearance, Pouls, Grimace, Activité et Respiration (APGAR) et les paramètres de naissance), ainsi que leurs complications en lien avec la prématurité, les infections et les troubles gastro-intestinaux. L'étiologie de la cholestase hépatique est documentée en fonction des causes identifiées de cette pathologie. Les diagnostics différentiels, les hémocultures, les durées, quantités et compositions de la NP et entérale des patients sont recueillis pour dresser un portrait de l'hétérogénéité des étiologies. Les investigations permettant le

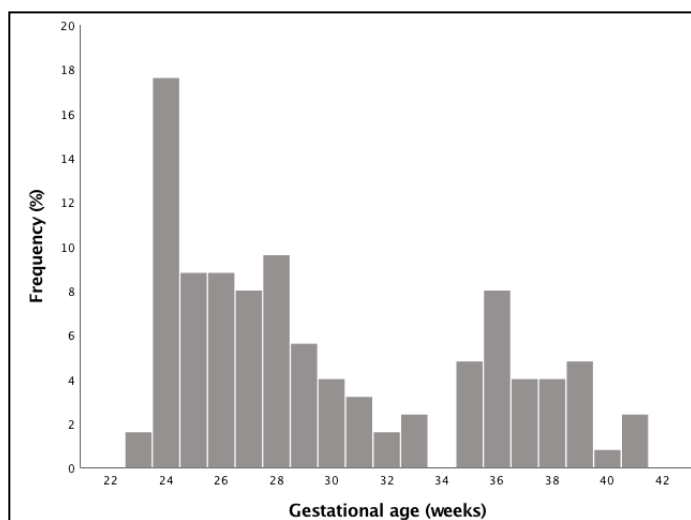
diagnostic de la cholestase sont documentées. Le traitement de la cholestase à travers l'usage de l'acide ursodésoxycholique, des protocoles de nutrition entérale ou parentérale, et/ou des émulsions lipidiques intraveineuses (à base d'huile de poisson ou mixte) est documenté pour l'évaluation de leur efficacité. Le pronostic et la sévérité de la cholestase sont évalués avec le pic de bilirubine conjuguée, la durée de la cholestase et les répercussions sur l'histopathologie hépatique (fibrose, cirrhose, nécrose) en cas de disponibilité d'autopsie ou de biopsie hépatique.

Afin de déterminer si le profil médical et clinique des patients ayant développé une cholestase entre 2014 et 2017 était différent de celui des patients, de la même unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine, n'en ayant pas développé, la base de données du Réseau Néonatal Canadien (RNC) a été utilisée. Ce réseau regroupe les données des unités néonatales à travers le Canada, recueillies auprès des dossiers médicaux ou via une collecte prospective en temps réel. (67) Les comparaisons réalisées entre les groupes de patients avec ou sans cholestase prenaient donc en compte les données telles qu'elles ont été colligées dans la base de données du RNC pour la période de 2014 à 2017 par les infirmières de recherche concernées.

### **III.4. Stratification de l'âge gestationnel**

L'allure de la distribution des AG des nouveau-nés atteints de cholestase entre 2014 et 2017 au CHU Sainte-Justine (Figure 6) a permis d'identifier deux sous-groupes de nouveau-nés au sein de cette étude rétrospective. À partir de ces données et, parallèlement à la classification de la prématurité de l'Organisation Mondiale de la Santé, basée sur les issues cliniques et le pronostic des nouveau-nés (1, 68), une stratification selon deux catégories d'AG a été réalisée :

- Les nouveau-nés de < 32 semaines de gestation : les extrêmes et grands prématurés ;
- Les nouveau-nés de  $\geq$  32 semaines de gestation : les prématurés modérés voire tardifs, et naissances à terme.



**Figure 6.** Distribution de l'âge gestationnel des nouveau-nés avec cholestase néonatale à l'étude

### **III.5. Protocoles à l'unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine**

#### **III.5.1. Protocole d'alimentation entérale**

Ce protocole a été introduit à l'unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine en 2010. Il préconise le lait maternel pour les premiers bolus, favorise une alimentation trophique aussi précoce que possible, avec un protocole strict de progression de l'alimentation entérale ainsi qu'une évaluation fréquente de la tolérance digestive. La mise en place de ce protocole a permis une meilleure croissance des prématurés de moins de 1 300 grammes de poids de naissance, une diminution de la durée de la NP et un enrichissement précoce du lait maternel. (69)

#### **III.5.2. Protocole de gestion de cholestase**

Un nouveau protocole de gestion de cholestase a été établi à l'unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine en 2008. Il permet un contrôle hebdomadaire de marqueurs biochimiques de la cholestase (bilirubine totale et conjuguée, ALAT, GGT; et PAL lorsque nécessaire) lors d'administration de la NP. En cas de cholestase sans administration de la NP, une supplémentation en vitamines liposolubles est prévue.

### **III.5.3. Usage d'émulsions lipidiques à base d'huile de poisson ou mixtes**

L'émulsion lipidique à base d'huile de poisson (Omegaven®) a été introduite au CHU Sainte-Justine en 2007. Comme cette émulsion n'est pas commercialisée au Canada, son approbation auprès de Santé Canada requière la justification de l'absence d'alternative thérapeutique pour un patient donné. En novembre 2013, l'émulsion lipidique mixte (SMOFlipid®), commercialisée au Canada, a été introduite au CHU Sainte-Justine.

### **III.6. Considérations éthiques**

L'approbation éthique du projet (#2019-2258) a été accordée par le Comité d'Éthique de la Recherche du CHU Sainte-Justine en date du 20 juin 2019. En vertu de l'article 19.2 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux et dans le cadre du respect des normes d'éthique et d'intégrité scientifique, la Direction des Affaires Médicales et Universitaires a autorisé la consultation de dossiers médicaux sans le consentement du patient ou du titulaire de l'autorité parentale jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2020.

### **III.7. Contribution au projet**

À titre de première auteure de l'article et d'étudiante en charge de ce projet de recherche, ma contribution comprend la rédaction du protocole, la collecte des données des patients à l'étude, l'analyse et l'interprétation des résultats ainsi que la rédaction de l'article. Dr Ibrahim Mohamed, directeur de recherche, s'est impliqué dans la conceptualisation du projet, l'analyse et l'interprétation des résultats, la rédaction et la correction de l'article. Professeur Jean-Claude Lavoie, co-directeur de recherche a contribué à l'interprétation des résultats et la correction de l'article. Monsieur Maxime Thibault, pharmacien et co-investigateur, s'est également impliqué dans la conceptualisation du projet, l'élaboration de la grille de collecte de données et la correction de l'article.

Une étudiante au Doctorat de 1<sup>er</sup> cycle de Médecine de l'Université Laval a contribué à la collecte de données de 10% des dossiers à l'étude, sous ma supervision directe. Afin d'assurer une standardisation et une homogénéité dans la méthode de collecte de données, ces dossiers ont été révisés par moi-même.



## **IV. Résultats**

La version finale de l'article intitulé *The Effect of Gestational Age on the Incidence, Etiology, Treatment, and Prognosis of Neonatal Cholestasis*, soumis au journal scientifique *The Journal of Pediatrics*, est présentée dans ce chapitre.

# **The Effect of Gestational Age on the Incidence, Etiology, Treatment, and Prognosis of Neonatal Cholestasis**

Nadine El Raichani<sup>1</sup>, Maxime Thibault<sup>2</sup>, Jean-Claude Lavoie<sup>1,3</sup> and Ibrahim Mohamed<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutrition, Université de Montréal, 2405 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1A8

<sup>2</sup> Pharmacist, Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC, H3T 1C5

<sup>3</sup> Department of Pediatrics-Neonatology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1C5

**Short Title: Neonatal Cholestasis: Does Gestational Age Matter?**

**\*Address correspondence to:**

Dr. Ibrahim Mohamed, MD, PhD.

Pediatrician, Neonatologist

Associate professor of Pediatrics/Neonatology and Nutrition

University of Montreal, CHU Sainte-Justine

Phone: +1 514 345 4931

Fax: +1 514 345 7725

E-mail: [ibrahim.mohamed@umontreal.ca](mailto:ibrahim.mohamed@umontreal.ca)

## **List of abbreviations**

APGAR: Appearance, pulse, grimace, activity, and respiration

CNN: Canadian Neonatal Network

GA: Gestational age

IQR: Inter-quartile range

PN: Parenteral nutrition

SD: Standard deviation

SNAPII: Score of neonatal acute physiology II

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TORCH: Toxoplasmosis, other: syphilis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus

## **Abstract**

### ***Background and Aims***

Cholestasis is a frequent neonatal disease that has a wide range of etiologies. Appropriate diagnosis is essential to clinical management, treatment choices and improvement of outcomes. Most references discuss neonatal cholestasis as one entity. The goal of this study was to determine if the clinical profile, management and outcome of cholestasis differ according to gestational age (GA).

### ***Methods***

Medical records of infants with cholestasis in the division of neonatology at CHU Sainte Justine, between January 2014 and December 2017, were retrospectively reviewed. Cholestasis was defined as two or more consecutive conjugated bilirubin values  $\geq 34\mu\text{mol/L}$ . The cohort was stratified into two groups: extremely to very preterm ( $< 32$  weeks GA) and moderate to late preterm and term ( $\geq 32$  weeks GA).

### ***Results***

125 of 3,277 patients developed cholestasis. Overall incidence of cholestasis was 4%. Incidence was 5 times higher in neonates  $< 32$  weeks GA compared to neonates  $\geq 32$  weeks GA. Cholestasis was associated with parenteral nutrition in 91% of patients with GA  $< 32$  weeks and 40% of patients with GA  $\geq 32$  weeks ( $p < 0.01$ ). While ursodiol treatment was prescribed more to cholestatic neonates  $\geq 32$  weeks GA, fish oil lipid was administered more to neonates  $< 32$  weeks GA, among patients receiving parenteral nutrition.

### ***Conclusions***

Neonatal cholestasis was associated with two different clinical profiles based on GA. We recommend diagnostic tests and clinical management of neonatal cholestasis be adapted to GA. A GA-based approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia is proposed.

## Introduction

Neonatal cholestasis is a frequent disease encountered in neonatal care units. It is a pathological state of defect in bile formation, or flow, that is closely related to the immature liver (Emerick & Whittington, 2002). It results in the accumulation of biliary substances in blood and its clinical manifestation is conjugated hyperbilirubinemia (Venigalla & Gourley, 2004). Development of neonatal cholestasis is a result of a wide variety of insults and multiple medical conditions, often typical of neonatal care units' settings (Emerick & Whittington, 2002). When parenteral nutrition (PN) is administered for more than 14 days, one in three infants develops cholestasis (Lauriti et al., 2014). Appropriate and early diagnosis of cholestasis is essential in neonatal care as its timing is closely related to clinical outcomes (Champion, Carbajal, Lozar, Girard, & Mitanchez, 2012). Cholestasis, if not properly diagnosed and treated, can lead to progressive liver disease, fibrosis, cirrhosis, or even death (Suchy, 2004).

While it is frequently documented in the literature that the incidence of neonatal cholestasis is linked to the degree of prematurity (Fischler & Lamireau, 2014), no publication, as far as we know, presented the etiology, management and evolution of this pathology on the basis of gestational age (GA) stratification. Also, algorithmic approaches to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia in reference guidebooks do not take into consideration the impact of prematurity and GA. Thus, a same approach is used for all newborns. After a preliminary screening of biochemical markers and liver enzymes, infants are evaluated for infections and sepsis. Then, based on liver ultrasound, and, if needed, a liver biopsy, other causes of neonatal cholestasis, such as biliary, endocrine or metabolic/genetic causes, are investigated (Lane, Chisholm, & Murray, 2018).

We hypothesize that GA is a key element affecting the incidence, etiology, treatment and clinical evolution, or prognosis, of neonatal cholestasis. The goal of this study was to test this hypothesis through describing the clinical profile and management of cholestasis based on GA stratification in one of the largest mother-and-child centers in Canada over a 4-year period.

## **Patients and Methods**

### ***Study Design***

A retrospective cohort study of prospectively collected data from neonates in the Division of Neonatology at CHU Sainte Justine, a tertiary care academic center, was conducted.

### ***Study Population***

Neonates with at least two consecutive conjugated bilirubin values  $\geq 34$   $\mu\text{mol/L}$  were identified using laboratory records. Inclusion was based on the development of cholestasis while hospitalized in the department between January 1st, 2014 and December 31st, 2017. Patients who developed cholestasis after the neonatal period ( $> 28$  days after a term birth or the equivalent of corrected age) were excluded.

### ***Cholestasis Management Protocol***

The protocol for cholestasis management established in the unit included a weekly monitoring of biochemical markers during cholestasis (conjugated and total bilirubin, ALT and GGT; alkaline phosphatase and albumin when necessary) when PN was received. If an infant had ongoing cholestasis without receiving PN, a supplementation of fat-soluble vitamins was provided.

Other treatments, including ursodiol, mixed oil lipid emulsion (SMOFlipid®) and fish oil lipid emulsion (Omegaven®), were administered at the discretion of the treating physician.

### ***Data Collection***

Data collected included demographic and clinical information such as birth weight, GA, APGAR scores and birth settings. Complications of prematurity, infections and gastro-intestinal disorders were collected according to the medical team's diagnosis and examination results. Investigation tests of cholestasis, its complications up to 4 months after the end of the episode, and bilirubin evolution were also included. Nutrition (enteral or parenteral) and ursodiol usage as treatment were also documented.

In order to compare cholestatic infants to non-cholestatic infants admitted to the Division of Neonatology between 2014 and 2017, we used the hospital's Canadian Neonatal Network (CNN) database. This national database maintains standardized neonatal data of 29 hospitals and 17 universities across Canada collected through a medical chart review and/or prospective collecting in real-time (The Canadian Neonatal Network, 2020). The Score of Neonatal Acute Physiology II (SNAPII) is a validated score of illness severity and mortality risk, involving the recording of six parameters: mean blood pressure, lowest temperature, PO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio, lowest serum pH, multiple seizures and urine output. The higher the SNAPII score is, the higher the illness severity and mortality risk are (Richardson, Corcoran, Escobar, & Lee, 2001).

### ***Statistical Methods***

Data were analyzed using SPSS Statistics 25 (SPSS, Inc., an IBM Company, Chicago, IL). The continuous variables achieving normality were presented as mean and standard deviation (SD), the variables not achieving normality as median and inter-quartile range (IQR), and the proportions as percentages. Normality was tested by the Kolmogorov-Smirnov and the Shapiro-Wilk tests. T-test was used for continuous data achieving normality, Man-Whitney U test for continuous data not achieving normality, and Chi-square for proportions. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### ***Ethical Considerations***

The Research Ethics Board of the CHU Sainte-Justine Research Center approved the study (project identification 2019-2258).

## Results

### *Setting*

CHU Sainte-Justine is a mother-and-child tertiary care academic center. Between 2014 and 2017, the Division of Neonatology recorded 850 admissions per year. Of all admissions, 9% were extremely preterm infants (< 28 weeks of GA), 13% were very preterm infants ( $\geq$  28 weeks GA < 32 weeks GA), 34% were moderate to late preterm infants ( $\geq$  32 weeks GA < 37 weeks GA), and 44% were term infants ( $\geq$  37 weeks GA).

### *Incidence*

Over the 4-year period, 125 patients met inclusion criteria and showed an equal sex proportion. The overall incidence of cholestasis was 3.7% of all admissions. GA distribution within the cohort made it possible to visualize two subpopulations (Figure 1 - Online-Only Content). Based on World Health Organization classification of preterm births, stratification was made on 32 weeks of gestational age (WHO, 2018).

### **Cholestatic Versus Non-Cholestatic Infants**

When comparing cholestatic infants admitted to the Division of Neonatology in 2014-2017 to non-cholestatic infants using the same GA stratification, patients with less favorable baseline characteristics and more morbidities were at higher risk of developing cholestasis (Table 1).

### **Gestational Age Effects on Neonatal Cholestasis**

Cholestasis incidence in extremely and very preterm infant (n=78/748) with less than 32 weeks of GA (10%) was five times higher ( $p < 0.01$ ) than incidence in moderate to late preterm or term infant (1.8%, n=47/2,654). Baseline characteristics and clinical evolution were compared according to GA (Table 2). Mean age at diagnosis of cholestasis was 22 (SD 14) and 10 (SD 10) days of age in neonates < 32 weeks GA and  $\geq$  32 weeks GA, respectively ( $p < 0.001$ ).



## ***Etiology***

Investigations included liver enzymes in 97% (n=121) of patients, serum lactate in 94% (n=117), abdominal ultrasound in 90% (n=113), serum cortisol in 34% (n=43), TORCH panel test: Toxoplasmosis in 4.8% (n=6), Other: syphilis in 0.8% (n=1), Rubella in 1.6% (n=2), Cytomegalovirus in 59% (n=74), Herpes simplex virus in 14% (n=18), HIV test in 5.6% (n=7), urine reducing substances test in 14% (n=18), serum alpha-1-antitrypsin test in 13% (n=16), serum galactose-1-phosphate uridylyltransferase in 8% (n=14), sweat test in 5.6% (n=7), scintigraphy or liver biopsy in 4.8% (n=6), genetic mutation analysis for cystic fibrosis in 3.2% (n=4), and posterior embryotoxon (Alagille Syndrome's most common ophthalmic feature (Turnpenny & Ellard, 2012)) test in 2.4% (n=3).

To evaluate if infection played a role in the etiology of cholestasis, we examined hemocultures and urine cultures two weeks prior to the diagnosis of cholestasis up to resolution. 89% (n=111) and 62% (n=77) of patients had at least one hemoculture and urine culture, respectively, during this period. The etiology of cholestasis is presented according to GA in Figure 1.

Cholestasis was considered as resulting at least in part from PN if it had been received for  $\geq 7$  days before diagnosis. All preterm  $< 32$  weeks GA received PN, with a median duration of 37 (IQR 21-61) days. The duration was shorter, 16 (IQR 8-30) days ( $p < 0.001$ ), among the 70% (n=33) of neonates  $\geq 32$  weeks GA that received PN. Enteral feeds were first started at day 2 of life (IQR 2 – 4) for neonates  $< 32$  weeks GA and at day 3 of life (IQR 1 – 8) for neonates  $\geq 32$  weeks ( $p = 0.25$ ). Full enteral feeds ( $\geq 120$  mL/kg/day) were reached earlier ( $p < 0.001$ ) at 16 (SD 14) days of life for neonates  $\geq 32$  weeks GA compared to 31 (SD 19) days for preterm  $< 32$  weeks GA.

## ***Treatments***

Among patients receiving PN, mixed oil lipid emulsion (SMOFlipid®) or fish oil lipid emulsion (Omegaven®) were prescribed instead of Intralipid (soybean lipid based emulsions). Mixed oil lipid emulsion was exclusively given as a first-line therapy among  $< 32$  weeks GA and nearly exclusively (n=26/27) among  $\geq 32$  weeks GA, whereas fish oil lipid emulsion was mainly prescribed as a second-line therapy (n=27/31) and (n=6/7) in each group, respectively (Table 2).

Ursodiol administration and duration, its use as first-, second- or third-line therapy and its prescription at discharge in neonates < 32 weeks and  $\geq$  32 weeks GA, are described in Table 2. In accordance with the cholestasis management protocol, 69% (n=54) and 57% (n=27) of neonates < and  $\geq$  32 weeks GA, respectively, were supplemented with fat soluble vitamins (p=0.18).

## ***Outcomes***

Cholestasis resolved during hospitalization in neonatology (Figure 2 - Online-Only Content) in 73% (n=57) of neonates < 32 weeks GA and 38% (18) of  $\geq$  32 weeks GA (p<0.01), with a mean duration of 49 (SD 25) and 31 (SD 19) days (p=0.006), respectively. The highest conjugated bilirubin peak among neonates < 32 weeks GA and  $\geq$  32 weeks GA was similar (p=0.49), with a median of 70 (IQR 54 – 103)  $\mu\text{mol/L}$  and 71 (IQR 48-111)  $\mu\text{mol/L}$ , respectively. Mortality before discharge was 23% and 13% (p=0.16), respectively. Neonates < 32 weeks GA (n=18) had at least one of the following conditions: respiratory disease (n=11), necrotizing enterocolitis (n=7), sepsis (n=5), renal failure (n=3), multisystem failure (n=2), cardiac diseases and abnormalities (n=1); neonates  $\geq$  32 weeks GA (n=6) had at least one of the following conditions: cardiac diseases and abnormalities (n=3), encephalopathy or brain abnormalities (n=2), necrotizing enterocolitis (n=1), multisystem failure (n=1), renal failure (n=1).

Cholestasis was not documented to be a cause of death in any of these patients. However, among 6 autopsies conducted, 3 showed that cholestasis evolved into more severe and acute pathologies: hepatic fibrosis, with a grade of 2/4 (n=1), pericentrolobular hepatic necrosis involving 2/3 of hepatocytes (n=1) and micronodular biliary cirrhosis (n=1). Hepatic necrosis happened in an extremely preterm infant of 26 weeks GA that received PN for 27 days, and died from multiple organ failure and necrotizing enterocolitis. Hepatic fibrosis and biliary cirrhosis respectively happened in a late preterm of 33<sup>3/7</sup> weeks GA with heart failure that received PN for 20 days, and a late preterm of 34<sup>1/7</sup> with a porto-systemic shunt.

From the univariate linear regression, variables associated with cholestasis duration were GA (p<0.001), birth weight (p<0.001), peak conjugated bilirubin level (p<0.001), duration of PN (p<0.001), age at which enteral feedings first reached 120mL/kg/day (p=0.001), ursodiol therapy (p<0.01), necrotizing enterocolitis (p<0.001), Omegaven® therapy (p<0.005), positive

hemoculture ( $p=0.002$ ) (Table 1 - Online-Only Content). From the multivariate linear regression, only peak conjugated bilirubin level, with a standardized beta coefficient of 0.32 ( $p<0.005$ ), duration of PN, with a standardized beta coefficient of 0.24 ( $p<0.05$ ) and ursodiol therapy, with a standardized beta coefficient of 0.24 ( $p<0.05$ ), remained significantly associated to cholestasis duration (in days).

## Discussion

The goal of our study was to test the hypothesis that GA has a significant impact on the incidence, etiology, treatment and outcome of neonatal cholestasis. In accordance with this hypothesis, the study demonstrates that neonatal cholestasis was associated with two different clinical profiles based on GA. Clinical management of cases of cholestasis should therefore be adapted to GA.

Stratification according to World Health Organization GA classification showed how the incidence is closely related to the clinical profile and GA of patients. Extremely or very preterm neonates, having more complications, gastrointestinal disorders, and being more prone to infections, had a 5 times higher incidence of cholestasis compared to late preterm and term infants. The incidence of cholestasis in infants admitted to neonatal care unit was around 100 times higher than the reported incidence in term infants, which is 1:2,500 (Fischler & Lamireau, 2014). This higher incidence is closely linked to the multiple complications of prematurity and the liver's immaturity of preterm infants, which is particularly sensitive to hepatic and systemic damage (Emerick & Whittington, 2002). PN was involved in the etiology of cholestasis in 91% of patients with GA < 32 weeks and 40% of patients with GA  $\geq$  32 weeks ( $p < 0.01$ , Figure 1). PN is considered the most toxic agent to the liver administered in the neonatal intensive care unit (Girard & Lacaille, 2008) and its prolonged administration is known to induce many complications, including neonatal cholestasis (Darmaun et al., 2018). Infants that are growth restricted even require a shortened duration of PN for cholestasis development (Robinson & Ehrenkranz, 2008). Age at diagnosis of cholestasis is closely linked to etiologies of this disease. Early onset of cholestasis should quickly lead to investigations of life-threatening and treatable causes of this pathology (Lane et al., 2018). The delay between the onset of cholestasis in these two groups of neonates suggests differences in its etiology. An earlier onset of cholestasis among neonates  $\geq$  32 weeks GA is associated with more prevalent genetic, innate errors of metabolism or other causes of cholestasis, whereas a later onset of cholestasis among neonates < 32 weeks GA is mostly associated with PN. It took this group more than twice the duration to reach full enteral feeds and they received PN twice as long compared to late preterm and term neonates. The nutritional profile of these two groups of GA is certainly part of the etiology of the disease. Duration of PN is directly correlated with the incidence of cholestasis (Lauriti et al., 2014).

Identifying the etiology of cholestasis can present many challenges. In well-appearing newborns, it is important to investigate biliary atresia (Girard & Lacaille, 2008) in its early stage. In ill-appearing newborns, it is important to first find and treat the acute cause of the disease (Moyer et al., 2004). This refers in particular to the treatment of infections and sepsis (Lane et al., 2018). During the 2014-2017 period, our unit experienced a significant increase in nosocomial infections following a move to a new facility. After a quality improvement initiative, the rate of nosocomial infections went down to average acceptable levels. Standard algorithmic approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia does not take into consideration the impact of prematurity and GA (Fawaz et al., 2017; Pandita, Gupta, & Gupta, 2018). Whereas PN is identified as a cause of cholestasis, it does not appear in the algorithmic approach to identify etiologies of this disease (Lane et al., 2018). The majority (84%) of neonates < 32 weeks GA had a cholestasis that was associated with PN (in absence of other causes of neonatal cholestasis), with or without an infection. Thus, the metabolic or genetic diseases are less common, or rare, in this group of GA. Our results led us to propose an algorithmic GA-based approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia, enabling clinicians to directly orient their investigations according to patient's GA classification (Figure 2).

Management of neonatal cholestasis first includes treatment of underlying conditions. As PN is a major cause of cholestasis among neonates < 32 weeks, nutrition is a key element in cholestasis management. Early enteral nutrition is preferable for neonates in order to reduce cholestasis incidence (Costa et al., 2010; Lane et al., 2018). In the CHU Sainte-Justine neonatal unit, the enteral feeding protocol enabled neonates with a birth weight < 1,300g to start enteral feeds as early as possible (Lapointe, Barrington, Savaria, & Janvier, 2016). Also, as fat-soluble vitamin deficiencies are often a consequence of neonatal cholestasis (Lane et al., 2018), the cholestasis protocol enabled patients to be supplemented with these vitamins, if not receiving them by PN. As all neonates < 32 weeks GA received PN, the most common first-line therapy was often a change in lipid emulsion. Soybean oil emulsions, administered first to newborn, are documented in literature to contribute to the development of PN-associated liver disease and cholestasis (Satrom & Gourley, 2016). These emulsions contain a ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids that is unfavorable as well as phytosterols, which may have a deleterious effect on liver function (de Meijer, Gura, Le, Meisel, & Puder, 2009). Thus, the most frequent first-line and second-line therapies among neonates < 32

weeks are the administration of mixed oil lipid emulsion (SMOFlipid®) followed by fish oil emulsion (Omegaven®) among patients receiving PN. This sequence of treatments is explained by the following: SMOFlipid® is commercially available in Canada and in our hospital since 2013. Omegaven® is not approved by Health Canada and is only available through the Health Canada special access program which requires failure, inadequacy or unavailability of all other therapies commercialized in Canada. Parenteral fish oil has been shown to be effective in reversal of parenteral nutrition-associated liver disease (de Meijer et al., 2009; Premkumar, Carter, Hawthorne, King, & Abrams, 2013). However, in most studies, it has been used as a last line of treatment either in monotherapy or in combination with low-dose lipid emulsions (de Meijer et al., 2009; Premkumar et al., 2013). Ursodiol is the most used third-line therapy among neonates < 32 weeks. However, among  $\geq 32$  weeks GA, ursodiol is more often used as a first and second-line therapies, which is closely related to PN administration and PN duration in this group.

The effects of peak conjugated bilirubin and duration of PN fit our assumptions and were positively associated with a longer episode of cholestasis. However, ursodiol therapy was also positively associated with a longer duration. This positive association between ursodiol therapy and a longer duration of cholestasis seems unlikely. In our study, it is most probably due to its usage mainly as a second- or third-line therapy for neonates < 32 weeks GA and they represented 76% of participants of this regression, taking into consideration only patients who achieved resolution of cholestasis during hospitalization. We have previously shown that ursodiol therapy was not related to the duration of PN-associated liver disease. Ursodiol was used in infants with higher conjugated bilirubin peak and influenced positively its rate of decline (Thibault et al., 2014).

The resolution rate during hospitalization in 73% of neonates < 32 weeks GA and 38% of  $\geq 32$  weeks GA ( $p < 0.01$ ) might seem low, especially for the second group. Having two times less resolution among neonates with a higher GA is explained by the fact that these patients were clinically stable, being able to be discharged and thus, achieve resolution of cholestasis at home. Also, as cholestasis was not documented to be a cause of death in any of our patients, we could determine the overall resolution of our living patients. Thus, 95% ( $n=57/60$ ) of neonates < 32 weeks GA and 85% ( $n=35/41$ ) of  $\geq 32$  weeks GA resolved cholestasis during hospitalization or after discharge; the remaining 3 and 6 patients respectively, were lost to follow-up. In a previous

retrospective study of 92 children who were diagnosed with neonatal cholestasis before one month of age, and followed up until liver test results were normalized, 99% had serum conjugated bilirubin concentrations back to normal within 6 months (Jacquemin, Lykavieris, Chaoui, Hadchouel, & Bernard, 1998). In another study, the resolution rate by 6 months among living patients was 95% (n=18/19) (Tufano et al., 2009). Cholestasis could however also lead to worse outcomes, such as end-stage liver disease. However, a limited number of autopsies are performed. Interestingly, in our study, hepatic necrosis happened in an extremely preterm infant that had long administration of PN. It is documented in literature that cholestasis associated with total PN may lead to residual hepatic fibrosis or even cirrhosis (Suchy, 2004). Systemic causes of cholestasis were implicated in both cases of late preterm neonates with hepatic fibrosis and biliary cirrhosis.

## **Generalizability and Limitations**

As far as we know, our study is the first to put into evidence the effect of GA on the incidence, etiology, treatment and clinical evolution of neonatal cholestasis, and its role as a key element in the algorithmic approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia. The cohort included cholestatic patients, with different etiologies, in one of the largest mother-and-child centers in Canada over a 4-year period, making this work a large descriptive profile of neonatal cholestasis. The studied population was quite large and was composed of a two-third majority of extremely or very preterm neonates, which was representative of a tertiary center population. The presence of a new protocol for cholestasis management in our unit enabled a regular monitoring of biochemical markers, rarely found in a retrospective design, and better data quality. However, the retrospective aspect of the study made cofounders unavoidable, so we must remain cautious in generalizing the results. These results need to be confirmed by further studies. The impact of treatments on neonatal cholestasis, according to GA, is hard to determine as many factors are uncontrolled.

## **Conclusion**

The results show that neonatal cholestasis was associated with two different clinical profiles and population characteristics based on GA. Incidence, etiology, treatment and clinical evolution of neonatal cholestasis were affected by GA. Thus, a GA-based approach to the evaluation of an infant with conjugated hyperbilirubinemia should be considered.

## **Conflicts of Interest**

The authors have no conflicts of interest to declare.



# Tables and Figures

	Extremely or very preterm (< 32 weeks GA)			Late preterm or term (≥ 32 weeks GA)		
	Cholestatic infants (n=78)	Non-cholestatic infants (n=670)	p-value	Cholestatic infants (n=47)	Non-cholestatic infants (n=2,607)	p-value
<b>Population characteristics</b>						
Gestational age, weeks (IQR)	26.86 (25.11-28.71)	28.86 (26.68-30.71)	< <b>0.001</b>	36.43 (35-38.71)	37.43 (34.86-39.43)	0.212
Birth weight, g (IQR)	785 (660-965)	1,110 (850-1,440)	< <b>0.001</b>	2,460 (1870-3118)	2,830 (2,116-3,390)	<b>0.01</b>
SNAPII score (IQR)	14 (9-24)	9 (0-16)	< <b>0.001</b>	0 (0-16)	0 (0-5)	< <b>0.005</b>
<b>Major morbidity</b>						
Chronic Lung disease, any grade (%)	38 (48.7%)	372 (55.5%)	0.253	1 (2.1%)	94 (3.6%)	0.589
Retinopathy of Prematurity (%)	35 (44.9%)	87 (13%)	< <b>0.001</b>	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Neurological injury (%)	45 (57.7%)	224 (33.4%)	< <b>0.001</b>	11 (23.4%)	267 (10.2%)	<b>0.003</b>
NEC, stages 2 or 3 (%)	26 (33.3%)	27 (4.0%)	< <b>0.001</b>	5 (10.6%)	25 (1.0%)	< <b>0.001</b>
Positive blood culture (%)	47 (60.3%)	116 (17.3%)	< <b>0.001</b>	6 (12.8%)	53 (2.0%)	< <b>0.001</b>
<b>Mortality (%)</b>	18 (23.1%)	81 (12.1%)	<b>0.007</b>	6 (12.8%)	59 (2.2%)	< <b>0.001</b>

Data are expressed as median values (intra-quartile range) or percentage (n).

**Table 1.** Comparison of patient characteristics, major morbidities, and mortality between cholestatic infants and non-cholestatic infants

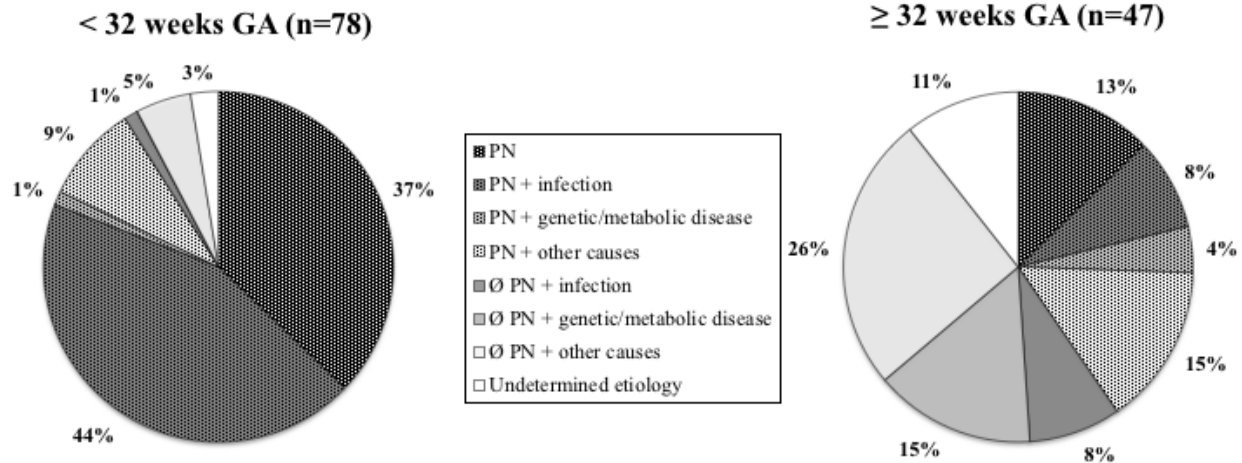
This table presents data extracted from the CNN database. Cholestatic infants have a lower GA and birth weight and a higher SNAPII score compared to infants from the same GA classification. When comparing for major morbidities identified by the CNN and mortality, cholestatic infants have a higher incidence of retinopathy of prematurity, neurological injury, necrotizing enterocolitis, positive blood culture and death.

	< 32 weeks GA (n=78)			≥ 32 weeks of GA (n=47)			p-value
<b>Population characteristics</b>							
Sex M:F	38:40			25:22			0.63
Gestational age, weeks (IQR)	26.9 (25.1 – 28.7)			36.3 (35.1 – 38.9)			< <b>0.001</b>
Birth weight, grams (IQR)	785 (660 – 965)			2460 (1870 – 3120)			< <b>0.001</b>
Duration of hospital stay, days (SD)	103 (57)			38 (31)			< <b>0.001</b>
SNAPP-II score (IQR)	14 (9 – 24)			0 (0 – 16)			< <b>0.001</b>
Infants with intra-uterine growth restriction (%)	35 (45%)			17 (36%)			0.34
Infants with perinatal asphyxia (%)	6 (7.7%)			6 (13%)			0.35
Preeclampsia (%)	16 (21%)			4 (8.5%)			0.08
<b>Complications of prematurity</b>							
Infants with respiratory distress syndrome (%)	74 (95%)			14 (30%)			< <b>0.001</b>
Infants with bronchopulmonary dysplasia (%)	63 (81%)			0 (0%)			< <b>0.001</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>							
Infants with abdominal surgeries (%)	31 (40%)			15 (32%)			0.38
Infants with necrotizing enterocolitis (%)	49 (63%)			5 (11%)			< <b>0.001</b>
Infants with intestinal perforation (%)	24 (31%)			5 (11%)			<b>0.01</b>
<b>Infections</b>							
Positive hemocultures 2 weeks prior to the diagnosis of cholestasis up to resolution (%)	45 (58%)			7 (15%)			< <b>0.001</b>
Positive urinary tract infection 2 weeks prior to the diagnosis of cholestasis up to resolution (%)	26 (33%)			9 (19%)			0.09
<b>Treatments</b>							
	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	
Line of therapy (%)	70 (90%)	37 (47%)	11 (14%)	34 (72%)	16 (34%)	5 (11%)	
<b>Ursodiol administration (%)</b>		23 (30%)			21 (45%)		0.09
Line of therapy (%)	3 (3.8%)	10 (13%)	10 (13%)	7 (15%)	9 (19%)	5 (11%)	
Duration of administration, days (SD)		31 (18)			15 (9)		< <b>0.001</b>
Prescription at discharge (%)		4 (5%)			15 (32%)		< <b>0.001</b>
<b>Lipid emulsions (among patients receiving PN)</b>							
Mixed oil lipid emulsion administration (%)		64 (82%)			27 (82%)		0.98
Line of therapy (%)	64 (82%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (55%)	1 (2.1%)	0 (0%)	
Duration of administration, days (IQR)		15 (7-27)			11 (5-20)		0.1
Fish oil lipid emulsion administration (%)		31 (40%)			7 (21%)		<0.06
Line of therapy (%)	3 (3.8%)	27 (35%)	1 (1.2%)	1 (2.1%)	6 (13%)	0 (0%)	
Duration of administration, days (IQR)		14 (6-28)			16 (6-43)		0.63

Data are expressed as mean (standard deviation), median values (intra-quartile range) or percentage (n).

**Table 2.** Infants with neonatal cholestasis: population characteristics, clinical evolution and treatments administration based on GA stratification

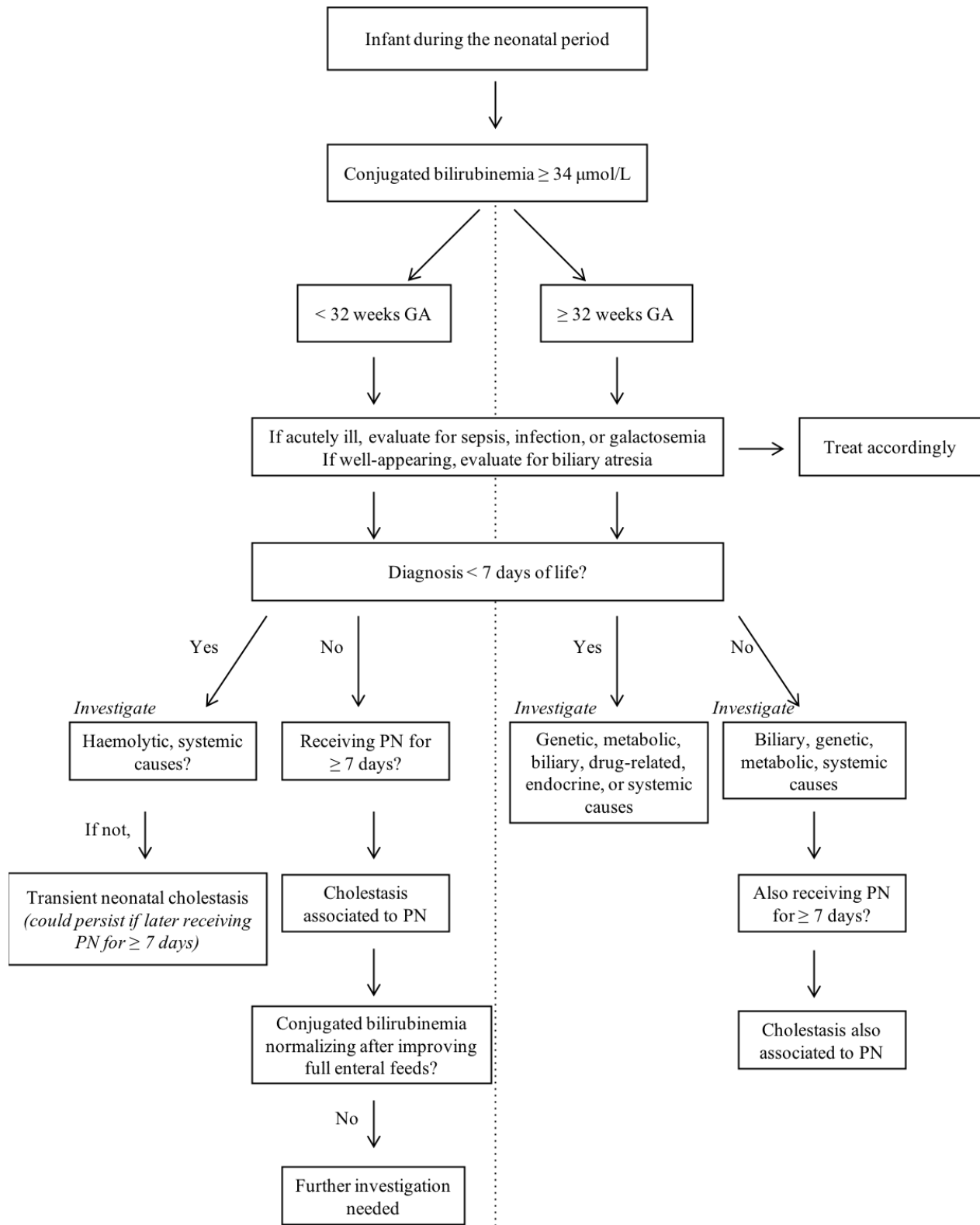
Among neonates < 32 weeks GA, 70/78 received a first-line therapy, 37/78 a second-line therapy, and 11/78 a third-line therapy. Among neonates  $\geq$  32 weeks GA, 34/47 received a first-line therapy, 16/47 a second-line therapy, and 5/47 a third-line therapy. As changes in lipid emulsions are only available treatment options for infants receiving PN, mixed oil lipid emulsion and fish oil lipid emulsion's administration proportions are based on the total number of infants in each stratum receiving PN; n=78 for neonates < 32 weeks GA and n=33 for neonates  $\geq$  32 weeks GA.



**Figure 1.** Etiologies of neonatal cholestasis in the study participants according to GA

Etiologies were identified in patients' medical files and investigations test. Cholestasis was considered resulting from PN if received for 7 or more days before diagnosis.

PN: with parenteral nutrition, Ø PN: absence of PN. **Neonates < 32 weeks GA:** PN (29), PN + infection (34): coxsackie virus and positive urine culture (1), cytomegalovirus (1), positive hemoculture (25), positive urine culture (5), positive hemoculture and urine culture (2), PN + genetic/metabolic disease (1): Cystic fibrosis (1), PN + other causes (7): drug-related: anti-HIV drugs (1), hemolytic: severe hemolysis (ABO incompatibility) (1), systemic: asphyxia (5), Ø PN + infection (1): peritonitis secondary to urinary ascitis (1), Ø PN + genetic/metabolic disease (0), Ø PN + other causes (4): systemic: asphyxia (1), haemolytic/systemic: multiple hemangiomas and porto-systemic shunt (1), transient neonatal cholestasis (2), Undetermined etiology (2). **Neonates ≥ 32 weeks GA:** PN (6), PN + infection (4): positive hemoculture (3), positive urine culture (1), PN + genetic/metabolic disease (2): polymalformative syndrome (1), trisomy 18 (1), PN + other causes (7): biliary: biliary tract atresia and choledochal cyst (1), biliary tract obstruction (1), hemolytic: severe hemolysis (G6PD deficiency and bronze baby syndrome) (1), systemic: asphyxia (2), heart failure (2), Ø PN + infection (4): coxsackie virus and positive hemoculture (1), enteroviral hepatitis (1), peritonitis secondary to ileal perforation (1), positive urine culture (1), Ø PN + genetic/metabolic disease (7): alpha-1-antitrypsin deficiency (2), cat eye syndrome and choledochal cyst (1), cystic fibrosis (1), gestational alloimmune liver disease and disorder of bile acids synthesis (1), trisomy 21 and asphyxia (1), trisomy 21 and positive urine culture (1), Ø PN + other causes (12): biliary/hemolytic: inspissated bile syndrome and ABO incompatibility (2), severe hemolysis: (G6PD deficiency and bronze baby syndrome) (1), drug-related: carbamazepine (1), anti-HIV drugs and porto-systemic shunt (1), systemic: asphyxia (1), ischemic hepatitis (1), ischemic hepatitis and asphyxia (2), porto-systemic shunt (3), Undetermined etiology (5).

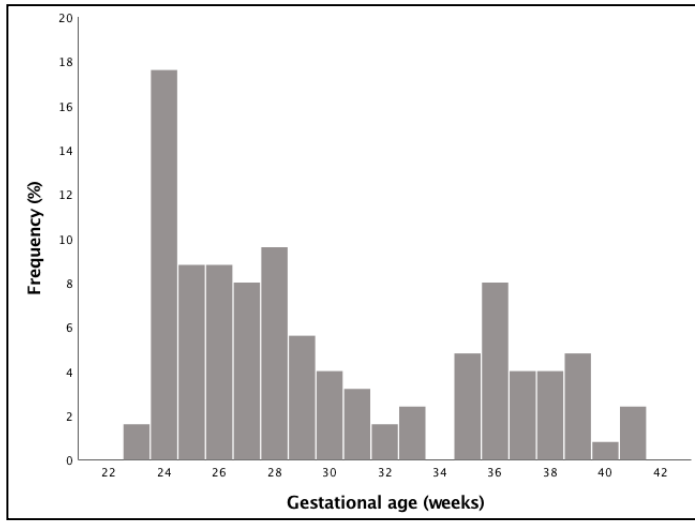


**Figure 2.** Algorithmic approach to the evaluation of cholestatic infants based on GA stratification

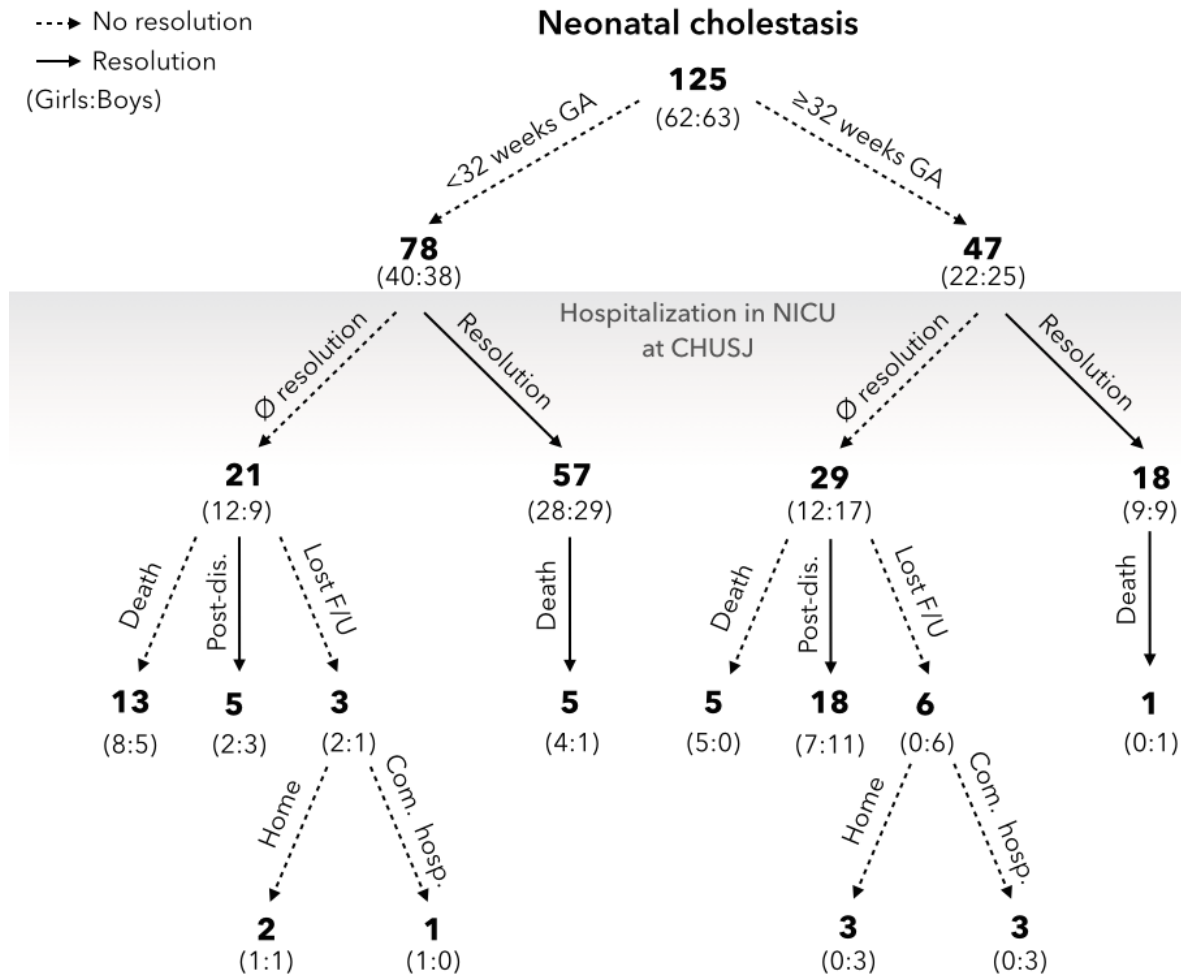
This algorithm was developed based on the cholestatic infants included in our study. It is not intended to substitute available guidelines nor a physician's clinical judgment. Its purpose is to determine the expected etiologies of neonatal cholestasis for an infant of a specific GA and a specific time of diagnosis.

**Online-Only Content**





**Figure 1.** Gestational age distribution among infants with neonatal cholestasis (n=125)



**Figure 2.** Clinical outcome of study participants according to GA

Resolution of cholestasis was achieved when conjugated bilirubin value reached lower than 34  $\mu\text{mol/L}$ . Resolution post-discharge was possible to document when the patient had a follow-up appointment in the division of gastroenterology and hepatology of our institution. Resolution rate during hospitalization is 73% among neonates < 32 weeks GA and 38% among neonates of  $\geq$  32 weeks GA ( $p < 0.01$ ).

	<b>Beta (days)</b>	<b>P-value</b>
Gestational age, weeks	-0.429	<0.001
Birth weight, grams	-0.415	<0.001
Highest bilirubin peak, $\mu\text{mol/L}$	0.511	<0.001
Age at first enteral feeds, days	-0.062	0.599
Age at full enteral feeds (120mL/kg/day), days	0.397	0.001
Duration of parenteral nutrition, days	0.463	<0.001
Ursodiol administration	0.318	0.005
Duration of ursodiol administration, days	0.175	0.365
Mixed oil lipid emulsion administration	-0.087	0.460
Duration of mixed oil lipid emulsion administration, days	-0.015	0.909
Fish oil lipid emulsion administration	0.421	<0.001
Duration of fish oil lipid emulsion administration, days	0.674	<0.001
Necrotizing enterocolitis	0.410	<0.001
Positive hemocultures 2 weeks prior to the diagnosis of cholestasis up to resolution	0.354	<0.005
Positive urinary tract infection 2 weeks prior to the diagnosis of cholestasis up to resolution	0.139	0.235

**Table 1.** Univariate linear regression analysis in relation to duration of cholestasis in days

## References

- Champion, V., Carbajal, R., Lozar, J., Girard, I., & Mitanchez, D. (2012). Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55(5), 592-598. doi:10.1097/MPG.0b013e3182616916
- Costa, S., Maggio, L., Sindico, P., Cota, F., De Carolis, M. P., & Romagnoli, C. (2010). Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*, 156(4), 575-579. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.038
- Darmaun, D., Lapillonne, A., Simeoni, U., Picaud, J. C., Rozé, J. C., Saliba, E., . . . Briend, A. (2018). Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Arch Pediatr*, 25(4), 286-294. doi:10.1016/j.arcped.2018.02.005
- de Meijer, V. E., Gura, K. M., Le, H. D., Meisel, J. A., & Puder, M. (2009). Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 33(5), 541-547. doi:10.1177/0148607109332773
- Emerick, K. M., & Whittington, P. F. (2002). Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am*, 49(1), 221-235. doi:10.1016/s0031-3955(03)00116-0
- Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C. L., . . . Karpen, S. J. (2017). 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*, 64(1), 154-168. doi:10.1097/mpg.0000000000001334
- Fischler, B., & Lamireau, T. (2014). Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 38(3), 263-267. doi:10.1016/j.clinre.2014.03.010
- Girard, M., & Lacaille, F. (2008). Diagnostic de la cholestase néonatale. *Annales Nestlé (Ed. française)*, 66(3), 109-120. doi:10.1159/000207603
- Jacquemin, E., Lykavieris, P., Chaoui, N., Hadchouel, M., & Bernard, O. (1998). Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr*, 133(4), 563-567. doi:10.1016/s0022-3476(98)70070-8

Lane, E. R., Chisholm, K. M., & Murray, K. F. (2018). Disorders of the Liver. In E. Inc. (Ed.), *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition* (pp. 1098-1112e1092).

Lapointe, M., Barrington, K. J., Savaria, M., & Janvier, A. (2016). Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta Paediatr*, 105(2), e54-59. doi:10.1111/apa.13237

Lauriti, G., Zani, A., Aufieri, R., Cananzi, M., Chiesa, P. L., Eaton, S., & Pierro, A. (2014). Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 38(1), 70-85. doi:10.1177/0148607113496280

Moyer, V., Freese, D. K., Whittington, P. F., Olson, A. D., Brewer, F., Colletti, R. B., & Heyman, M. B. (2004). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39(2), 115-128. doi:10.1097/00005176-200408000-00001

Pandita, A., Gupta, V., & Gupta, G. (2018). Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr*, 12, 1179556518805412. doi:10.1177/1179556518805412

Premkumar, M. H., Carter, B. A., Hawthorne, K. M., King, K., & Abrams, S. A. (2013). High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr*, 162(4), 793-798.e791. doi:10.1016/j.jpeds.2012.10.019

Richardson, D. K., Corcoran, J. D., Escobar, G. J., & Lee, S. K. (2001). SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*, 138(1), 92-100. doi:10.1067/mpd.2001.109608

Robinson, D. T., & Ehrenkranz, R. A. (2008). Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr*, 152(1), 59-62. doi:10.1016/j.jpeds.2007.06.002

Satrom, K., & Gourley, G. (2016). Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol*, 43(2), 355-373. doi:10.1016/j.clp.2016.01.012

Suchy, F. J. (2004). Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev*, 25(11), 388-396.

The Canadian Neonatal Network (2020). The Canadian Neonatal Network - Abstractor's Manual. Retrieved from <https://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/LinkClick.aspx?fileticket=rrf6188nkEw%3d&t=abid=69>

Thibault, M., McMahon, J., Faubert, G., Charbonneau, J., Malo, J., Ferreira, E., & Mohamed, I. (2014). Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 19(1), 42-48. doi:10.5863/1551-6776-19.1.42

Tufano, M., Nicastro, E., Giliberti, P., Vegnente, A., Raimondi, F., & Iorio, R. (2009). Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr*, 98(11), 1756-1761. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01464.x

Turnpenny, P. D., & Ellard, S. (2012). Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 20(3), 251-257. doi:10.1038/ejhg.2011.181

Venigalla, S., & Gourley, G. R. (2004). Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*, 28(5), 348-355. doi:10.1053/j.semperi.2004.09.008

WHO. (2018, 2018-02-19). Preterm Birth Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

## V. Discussion

Cette section rapporte, dans un premier temps, les faits saillants de l'article inclus dans le mémoire, puis se veut, dans un second temps, complémentaire à la discussion présentée dans l'article.

### V.1. Retour sur l'article

Cette étude a permis de mieux comprendre l'effet de l'AG sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase néonatale. Conformément à l'hypothèse établie, cette pathologie est associée à deux profils cliniques et nutritionnels différents, basés sur l'AG. La prise en charge clinique se doit donc d'être adaptée à l'AG.

#### V.1.1. Incidence

La stratification par AG a permis de démontrer un lien étroit entre l'incidence et le profil clinique des nouveau-nés. En effet, l'AG est un prédicteur des morbidités et de la mortalité néonatale. Chaque semaine supplémentaire *in utero* confère au nouveau-né des bénéfices cliniques et une durée d'hospitalisation réduite d'au moins huit jours. (70) Ainsi, les extrêmes ou grands prématurés, avec plus de complications néonatales, de troubles gastro-intestinaux et plus sujets aux infections, ont une incidence de cholestase néonatale cinq fois plus élevée que celle retrouvée chez les prématurés moyens voire tardifs, et les naissances à terme.

Il est difficile de comparer les incidences de la cholestase néonatale des différentes études entre elles. En effet, la définition de la cholestase utilisée est variable; une valeur de bilirubine conjuguée  $\geq 34 \mu\text{mol/L}$  dans certains cas (49, 71), et  $\geq 17 \mu\text{mol/L}$  ou plus de 20% de la valeur de la bilirubine totale dans d'autres cas. (19) De plus, les populations à l'étude sont souvent très hétérogènes. Une revue de la littérature et méta-analyse de la cholestase associée à la NP a rapporté une incidence globale de 28,2%, avec des incidences variables au sein des différentes études, s'échelonnant de 0% à 74,4%. Cette grande variabilité s'explique notamment par l'AG, le poids de naissance des nouveau-nés, l'indication de la NP et la durée de son administration. (10)

### V.1.2. Étiologie

L'âge au moment du diagnostic de la cholestase néonatale est clé dans l'identification de l'étiologie de la maladie. Cet âge est deux fois plus avancé chez les extrêmes et grands prématurés comparativement aux prématurés modérés voire tardifs et les naissances à terme. Ce délai de plus d'une dizaine de jours entre les deux strates d'AG suggère des différences dans l'étiologie de la cholestase. En effet, les nouveau-nés prématurés sont exposés à de nombreuses atteintes *in utero* et post-natales, alors que leurs organes sont à des stades critiques de développement et de maturation. (72) À cela s'ajoute le support nutritionnel par voie parentérale en raison de leur immaturité digestive. (28, 30) Ainsi, la NP est impliquée dans l'étiologie de la cholestase de 91% nouveau-nés < 32 semaines d'AG et de 40% des nouveau-nés ≥ 32 semaines d'AG. Le diagnostic de la cholestase à un âge plus précoce chez les ≥ 32 semaines d'AG suggère une prévalence plus importante des étiologies génétiques ou métaboliques.

### V.1.3. Traitement

La nutrition néonatale est au cœur de la prise en charge de la cholestase chez cette population. Afin de réduire l'incidence de la maladie, une initiation précoce de l'alimentation entérale est préférable. (73) En l'occurrence, le protocole de nutrition entérale établi au CHU Sainte-Justine depuis 2010, a favorisé cette initiation précoce, à 2 et 3 jours de vie chez les < 32 semaines d'AG et ≥ 32 semaines d'AG, respectivement. (69) Avec la commercialisation de nouvelles émulsions lipidiques au Canada, celles à base d'huile de poisson ou d'huiles mixtes constituent des options thérapeutiques préconisées lorsque la NP est administrée. Leur administration représente une substitution de l'émulsion lipidique à base d'huile de soya. Le SMOFlipid® et l'Omegaven® ont respectivement représenté la première et la deuxième ligne de traitement chez les nouveau-nés < 32 semaines d'AG, accordant à l'ursodiol, la troisième ligne de traitement. Par contre, chez les ≥ 32 semaines d'AG, l'ursodiol, documenté dans la littérature pour influencer positivement le déclin des taux de bilirubine conjuguée (49), a été le plus fréquemment utilisé en première et deuxième lignes de traitement.



#### **V.1.4. Pronostic**

Le taux de résolution de la cholestase est deux fois plus élevé chez les nouveau-nés < 32 semaines d'AG (73%) comparativement à ceux  $\geq$  32 semaines d'AG (38%). Ce taux, qui peut sembler particulièrement bas pour les prématurés modérés voire tardifs et les nouveau-nés à terme, s'explique principalement par leur stabilité clinique, qui ne nécessite pas de prise en charge per-hospitalisation. Le taux de résolution chez les nouveau-nés qui ont demeuré en vie s'élève à 95% et 85% chez les < 32 semaines d'AG et les  $\geq$  32 semaines d'AG, respectivement. Trois et six patients de chacune des strates d'AG ont été perdus au suivi. Ces taux de résolution sont comparables à ceux retrouvés dans d'autres études; 99% (24) ou encore 95% des nouveau-nés atteints de cholestase et qui ont demeuré en vie, ont résolu leur cholestase après 6 mois. (19) Toutefois, la cholestase peut évoluer, dans certains cas, vers des atteintes hépatiques plus sévères.

#### **V.2. Pertinence clinique**

Le développement de la cholestase néonatale est en lien avec de nombreux facteurs de risque, dont le degré de prématurité. Ainsi, l'incidence de la cholestase néonatale chez les prématurés varie en fonction de ce degré de prématurité, du poids de naissance et des facteurs de risque additionnels qui peuvent s'ajouter. (74) Une étude antérieure avait classifié les nouveau-nés avec un risque, faible ou élevé, de développement de cholestase néonatale. Les nouveau-nés considérés comme ayant un risque élevé étaient soit, nés à moins de 34 semaines d'AG, petits pour leur AG, recevaient une NP pour plus de sept jours, ou encore avaient subi une chirurgie abdomino-pelvienne ou thoracique. Les autres nouveau-nés étaient considérés comme ayant un faible risque de développement de cholestase. Alors que l'incidence de la cholestase néonatale dans le groupe à haut risque s'élevait à 13,7%, aucun des patients du groupe à faible risque n'a développé de cholestase. (75)

Toutefois, à notre connaissance, l'étude présentée dans le cadre de ce mémoire est une première étude de nouveau-nés atteints de cholestase, démontrant l'effet de l'AG sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase néonatale grâce à une stratification par AG, et recommandant une approche clinique basée sur l'AG des nouveau-nés.

L'algorithme proposé permet aux cliniciens de déterminer les possibles investigations en cas de nouveau-né atteint de cholestase néonatale, suivant son AG, son âge au moment du diagnostic et

son administration de NP. Toutefois, cet algorithme demande une confirmation clinique par le biais d'études subséquentes de nature interventionnelle. Ce projet a donc pour but ultime de permettre l'amélioration de la prise en charge par les cliniciens des nouveau-nés atteints de cholestase par une approche qui serait plus personnalisée. Notre étude a également permis de dresser le profil de la pathologie et de sa prise en charge dans un des plus grands centres tertiaires en Amérique du Nord, abritant la plus grande unité néonatale au Canada, sur une période de quatre ans.

### **V.3. Forces et limites**

#### **V.3.1. Une étude de cohorte rétrospective**

Du fait de la nature de notre hypothèse, l'usage d'un devis de recherche rétrospectif est approprié pour répondre à l'objectif de l'étude. En effet, cette étude se veut descriptive de la cholestase néonatale dans un centre tertiaire en Amérique du Nord, afin de déterminer les différences d'incidence, d'étiologie, de traitement et de pronostic de cette maladie selon l'AG. De par son devis, cette étude a permis de dresser un portrait objectif de la prise en charge de cette pathologie dans notre établissement. L'accès à la base de données du RNC a également permis de démontrer que les nouveau-nés développant une cholestase sont plus vulnérables et ont plus de morbidités et mortalité comparativement aux nouveau-nés de la même strate d'AG n'ayant pas développé de cholestase.

#### **V.3.2. Population à l'étude**

Le seul critère d'inclusion étant deux valeurs consécutives de bilirubine conjuguée supérieure à 34  $\mu\text{mol/L}$  durant la période néonatale, notre étude a permis d'inclure tous les nouveau-nés atteints de cholestase entre 2014 et 2017, quel que soit leur étiologie. D'autres études rapportent souvent une cholestase induite par un facteur de risque particulier, telle qu'une administration de NP pour plus de 14 jours (10) ou encore un épisode de sepsis (20).

L'étendue de notre étude rétrospective sur quatre ans a mené à une large étude de nouveau-nés atteints de cholestase néonatale, avec un échantillon s'élevant à 125 patients. À notre connaissance, cette publication représentera une des études avec les plus grands échantillons au sujet de cette pathologie.

### **V.3.3. Qualité des données**

Les données étant colligées ou vérifiées par le même individu, cela assure une certaine homogénéité et standardisation du traitement de l'information. Plusieurs éléments découlant de la nature tertiaire de l'établissement ont permis de favoriser une meilleure qualité des données à notre disposition. Tout d'abord, l'usage de différents protocoles, et particulièrement le protocole de gestion de cholestase, a permis d'avoir des données avec davantage de précisions. Le contrôle hebdomadaire des marqueurs biochimiques de la cholestase a permis d'assurer un suivi régulier des patients, fournissant ainsi des durées plus précises des épisodes de cholestase. Ensuite, l'informatisation des rendez-vous de suivis à l'externe, en unité de gastroentérologie et hépatologie pédiatrique, a également permis la consolidation des données collectées pour la confirmation des étiologies et le pronostic de la cholestase chez les patients à l'étude. Toutefois, ces rendez-vous de suivis post-congé s'effectuent à une fréquence mensuelle. Les marqueurs biochimiques lors de ces suivis n'ont donc pas permis de déterminer, avec précision, la durée de la cholestase des nouveau-nés ayant résolu leur épisode post-congé. Cette durée de cholestase n'a donc été estimée qu'à partir de 73% des nouveau-nés < 32 semaines d'AG et de 38% des nouveau-nés ≥ 32 semaines d'AG, soit les nouveau-nés ayant résolu leur épisode de cholestase durant leur hospitalisation.

Il y a eu perte au suivi de neuf sur 125 nouveau-nés, en raison de leur transfert à un autre centre hospitalier ou de leur congé. Du fait de la nature rétrospective du devis et du fait que le CHU Sainte-Justine est un centre de référence en soins néonataux au Québec, certains nouveau-nés étaient ponctuellement transférés à l'hôpital pour l'investigation ou le traitement d'un état pathologique aigu. Notons toutefois que très peu de données étaient manquantes dans les dossiers des patients. En effet, l'ensemble de leur dossier médical dans leur centre de soins initial était transféré à l'unité de néonatalogie et informatisé dans le dossier du patient. Les données de l'évolution clinique et du pronostic de la cholestase des nouveau-nés, une fois transféré à nouveau dans son centre référant, étaient rarement accessibles.

## **V.4. Perspectives de recherche**

### **V.4.1. Sur la même cohorte**

Comme mentionné dans la méthodologie, aucune étude comparative ne détaille l'évolution de l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase hépatique néonatale avec

l'avancement des soins médicaux. Ainsi, une seconde publication aura pour objectif de décrire l'impact des nouvelles stratégies de traitement de la cholestase néonatale en utilisant deux cohortes à dix ans d'intervalle, soit la cohorte 2014-2017 et la cohorte 2004-2007 (ayant déjà fait l'objet d'une publication (49)). Les nouveau-nés admis actuellement en néonatalogie étant différents cliniquement de ceux admis il y a une dizaine d'année (3), une méthode statistique rigoureuse sera nécessaire pour identifier l'impact des améliorations et évolutions de traitement et de prise en charge. Les profils cliniques et nutritionnels, les traitements disponibles et la prise en charge de ces nouveau-nés sont différents entre les deux cohortes. En effet, les protocoles d'alimentation entérale et de gestion de cholestase n'étaient pas mis en place, et les émulsions lipidiques à base d'huile de poisson ou d'huiles mixtes n'étaient pas encore commercialisées. Quelle serait donc la façon la plus appropriée de comparer le pronostic de la cholestase de ces deux cohortes, sachant que leurs profils sont différents ? Nous avons déterminé, à partir des données colligées dans les deux cohortes, les facteurs associés à la durée de la cholestase néonatale. Ainsi, l'AG, l'entérocolite nécrosante, les infections nosocomiales, le pic de bilirubine conjuguée et l'administration d'ursodiol étaient les principaux facteurs prédisant la durée de la cholestase. Un modèle de régression robuste, avec des coefficients associés aux facteurs de risque identifiés, a été établi en se basant sur les nouveau-nés de la cohorte de 2004-2007. En appliquant ce modèle aux nouveau-nés de la cohorte 2014-2017, nous cherchions à déterminer l'impact des avancements de soins néonataux, en comparant la durée réelle de l'épisode de cholestase des nouveau-nés de la cohorte 2014-2017, avec leur durée estimée en 2004-2007, simulant, sur ces nouveau-nés, l'effet d'une prise en charge datant d'il y a dix ans. Cette seconde publication déterminera donc l'effet de cette amélioration de prise en charge sur la durée de la cholestase néonatale, en comparant deux cohortes, à dix ans d'intervalle.

#### **V.4.2. D'autres études futures**

Les revues systématiques et méta-analyses d'études randomisées ou quasi-randomisées contrôlées de nouveau-nés prématurés ou des nouveau-nés à terme ou prématurés tardifs n'ont pas pu émettre de recommandations quant à l'usage des nouvelles générations d'émulsions lipidiques pour une prévention ou une diminution de l'incidence de la cholestase néonatale. (59, 61) En effet, les études démontrant le bénéfice de ces émulsions lipidiques sont souvent à faible échantillon. Les études de cohortes rétrospectives ne permettent pas de valider l'intérêt de l'usage de ces nouvelles émulsions. Ainsi, il serait nécessaire de mener des études randomisées contrôlées plus larges afin de

déterminer l'impact clinique à court et à long termes de ces émulsions lipidiques sur la cholestase, mais aussi sur d'autres morbidités chez les nouveau-nés.

Une étude animale menée au sein de notre laboratoire, porte sur le métabolisme de méthylation de l'ADN chez des cochons nouveau-nés ayant reçu pendant quatre jours soit une nutrition orale, une NP avec l'émulsion lipidique à base d'huile de soya (Intralipid®) ou encore une NP avec l'émulsion lipidique mixte (SMOFlipid®). Cette étude a permis de démontrer que le potentiel redox ( $p < 0,001$ ) et la méthylation de l'ADN ( $p < 0,01$ ) étaient plus élevés chez les animaux ayant reçu la NP et d'autant plus élevés chez les patients du groupe recevant l'émulsion lipidique mixte (76) Ainsi, les études animales sont cruciales pour déterminer l'innocuité à court et à long terme de ces émulsions lipidiques. Dans la monographie de SMOFlipid® fournie par la compagnie Fresenius Kabi, cette émulsion lipidique est indiquée, comme source de calories et d'acides gras essentiels, chez les adultes recevant de la NP. (77)

## **VI. Conclusion**

Cette étude rétrospective a permis de démontrer l'effet de l'AG sur l'incidence, l'étiologie, le traitement et le pronostic de la cholestase néonatale. Il s'agit d'une approche novatrice dans la littérature par rapport à cette pathologie, qui apportera un regard nouveau à l'égard de la cholestase néonatale. Cette étude permettra ainsi de sensibiliser les cliniciens à cette approche axée sur l'AG et fournira un aperçu des étiologies rencontrées ou des pronostics attendus lors d'un diagnostic de cholestase hépatique chez un nouveau-né d'un certain AG.

Les résultats de cette étude devraient avoir des retombées sur la mise à jour des lignes directrices de prise en charge d'un nouveau-né atteint d'hyperbilirubinémie conjuguée, afin d'accorder une place centrale à l'AG dans l'investigation et la prise en charge de la maladie.

La cholestase néonatale étant une pathologie fréquente, avec des conséquences nutritionnelles et hépatiques, et pouvant évoluer vers la fibrose, la cirrhose ou la nécrose, une prise en charge précoce et adaptée à l'AG est cruciale.

## Références bibliographiques

1. WHO. Preterm Birth 2018 [updated 2018-02-19. WHO fact sheet on preterm birth providing key facts and information on solution, geographical distribution and WHO response. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American journal of perinatology*. 2016;33(3):318-28.
4. Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatric clinics of North America*. 2002;49(1):221-35.
5. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Seminars in perinatology*. 2004;28(5):348-55.
6. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*. 2017;78(12):699-704.
7. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(1):154-68.
8. Harb R, Thomas DW. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatrics in review*. 2007;28(3):83-91.
9. Lane ER, Chisholm KM, Murray KF. Disorders of the Liver. In: Inc. E, editor. *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition*2018. p. 1098-112e2.
10. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014;38(1):70-85.

11. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):599-606.
12. Hyatt MA, Budge H, Symonds ME. Early developmental influences on hepatic organogenesis. *Organogenesis*. 2008;4(3):170-5.
13. Ullrich D, Fevery J, Sieg A, Tischler T, Bircher J. The influence of gestational age on bilirubin conjugation in newborns. *European journal of clinical investigation*. 1991;21(1):83-9.
14. Suchy FJ, Courchene SM, Balistreri WF. Ontogeny of hepatic bile acid conjugation in the rat. *Pediatr Res*. 1985;19(1):97-101.
15. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Advances in physiology education*. 2010;34(2):44-53.
16. Girard M, Lacaille F. Diagnostic de la cholestase néonatale. *Annales Nestlé (Ed française)*. 2008;66(3):109-20.
17. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Seminars in neonatology : SN*. 2003;8(5):337-46.
18. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(3):263-7.
19. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009;98(11):1756-61.
20. Bachtiar KM, Oswari H, Batubara JK, Amir I, Latief A, Firman K. Cholestasis sepsis at neonatology ward and neonatal Intensive Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital 2007 : incidence, mortality rate and associated risk factors. *Med J Indones* 2008;17(2):107-13.
21. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):326-8.
22. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):922-33.
23. Fondation canadienne du foie. Atrésie des voies biliaires 2017 [Available from: <https://www.liver.ca/fr/patients-caregivers/liver-diseases/latresie-des-voies-biliaires/>].
24. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(4):563-7.



25. Herzog D, Chessex P, Martin S, Alvarez F. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003;17(3):179-82.
26. Gouvernement du Québec. Maladies héréditaires récessives 2020 [updated 9 octobre 2020]. Available from: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/maladies-hereditaires-recessives/>.
27. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatric clinics of North America*. 2017;64(3):621-39.
28. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud JC, Rozé JC, Saliba E, et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2018;25(4):286-94.
29. Topçu HO, Güzel A, Özgü E, Yıldız Y, Erkaya S, Uygur D. Birth weight for gestational age: a reference study in a tertiary referral hospital in the middle region of Turkey. *J Chin Med Assoc*. 2014;77(11):578-82.
30. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(1):2-7.
31. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-Rivera C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013:163632.
32. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition--epidemiology. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1998;14(1):153-7.
33. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *Journal of pediatric surgery*. 1996;31(4):604-6.
34. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;2000(2):Cd001971.
35. Denne SC. Parenteral Nutrition for the High-Risk Neonate. In: Inc. E, editor. *Avery's Diseases of the Newborn: Tenth Edition* 2018. p. 1023-31e2.
36. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(1):230-41.

37. Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *The Journal of pediatrics*. 1980;96(5):893-7.
38. Sanchez SE, Braun LP, Mercer LD, Sherrill M, Stevens J, Javid PJ. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(3):573-8.
39. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1998;14(1):158-64.
40. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, Gura KM, Puder M. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2013;4(6):711-7.
41. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics*. 1993;91(1):83-7.
42. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, Sluis KB, Winterbourn CC, Stocker R. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(5 Pt 1):785-90.
43. Pitkänen OM. Peroxidation of lipid emulsions: a hazard for the premature infant receiving parenteral nutrition? *Free Radic Biol Med*. 1992;13(3):239-45.
44. Hong L, Wang X, Wu J, Cai W. Mitochondria-initiated apoptosis triggered by oxidative injury play a role in total parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infant rabbit model. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(9):1712-8.
45. Section of Neonatology DoPBCoMH, Texas. Cholestasis. Guidelines for Acute Care of the Neonate. 262018.
46. Barr PA, Mally PV, Caprio MC. Standardized Nutrition Protocol for Very Low-Birth-Weight Infants Resulted in Less Use of Parenteral Nutrition and Associated Complications, Better Growth, and Lower Rates of Necrotizing Enterocolitis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2019;43(4):540-9.
47. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*. 2001;35(1):134-46.

48. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2002;36(3):525-31.
49. Thibault M, McMahon J, Faubert G, Charbonneau J, Malo J, Ferreira E, et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2014;19(1):42-8.
50. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(3):317-21.
51. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore medical journal*. 2006;47(2):147-51.
52. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1999;12(4):549-53.
53. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace Elements in Parenteral Nutrition: Considerations for the Prescribing Clinician. *Nutrients*. 2017;9(5).
54. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2018;37(6 Pt B):2324-36.
55. Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, Kelley-Quon L, Robinson DT, Elashoff DA, et al. Low-Dose Intravenous Soybean Oil Emulsion for Prevention of Cholestasis in Preterm Neonates. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2016;40(3):374-82.
56. Nehra D, Fallon EM, Carlson SJ, Potemkin AK, Hevelone ND, Mitchell PD, et al. Provision of a soy-based intravenous lipid emulsion at 1 g/kg/d does not prevent cholestasis in neonates. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013;37(4):498-505.
57. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrain B, Collier S, Gura K, et al. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;27(2):150-92.

58. Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulkern RV, et al. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *Journal of pediatric surgery*. 2011;46(4):666-73.
59. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6(6):Cd013163.
60. Costa S, Iannotta R, Maggio L, Barone G, Serrao F, Vento G. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Italian journal of pediatrics*. 2018;44(1):101.
61. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6(6):Cd013171.
62. Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, de Silva N, Feldman BM, Fitzgerald P, et al. Preventing the Progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants Using a Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2017;41(5):866-77.
63. Prado CC, Nogueira RJ, Barros-Filho Ade A, da Costa-Pinto EA, Hessel G. Growth evaluation in infants with neonatal cholestasis. *Arquivos de gastroenterologia*. 2006;43(4):305-9.
64. Yuksekkaya HA, Cakir M, Tumgor G, Baran M, Arikan C, Yagci RV, et al. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3):803-8.
65. Venkat VL, Shneider BL, Magee JC, Turmelle Y, Arnon R, Bezerra JA, et al. Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(6):702-7.
66. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, Zelterman D, Reyes-Múgica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2004;7(5):425-32.
67. The Canadian Neonatal Network. *The Canadian Neonatal Network - Abstractor's Manual*. 2020.
68. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *Bjog*. 2003;110 Suppl 20:30-3.

69. Lapointe M, Barrington KJ, Savaria M, Janvier A. Preventing postnatal growth restriction in infants with birthweight less than 1300 g. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2016;105(2):e54-9.
70. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103.e1-.e14.
71. Yan W, Hong L, Wang Y, Feng Y, Lu L, Tao Y, et al. Retrospective Dual-Center Study of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Premature Neonates: 15 Years' Experience. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;32(3):407-13.
72. Luu TM, Katz SL, Leeson P, Thébaud B, Nuyt AM. Preterm birth: risk factor for early-onset chronic diseases. *Cmaj*. 2016;188(10):736-46.
73. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(4):575-9.
74. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clinics in perinatology*. 2016;43(2):355-73.
75. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(5):592-8.
76. Mungala Lengo A, Guiraut C, Mohamed I, Lavoie JC. Relationship between redox potential of glutathione and DNA methylation level in liver of newborn guinea pigs. *Epigenetics*. 2020:1-13.
77. Fresenius Kabi. SMOFLIPID (lipid injectable emulsion) - FDA Uppsala, Sweden 2016 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/207648lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207648lbl.pdf)].

# **Annexes**

**Annexe 1.** Lettres d'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche du CHU Sainte-Justine

**Annexe 2.** Grille de collecte de données

Le 2 décembre 2019

Docteur Ibrahim Mohamed  
Service de néonatalogie  
a/s Nadine El Raichani  
CHU Sainte-Justine

**Objet : Autorisation de consulter des dossiers d'usagers  
à des fins de recherche**

Docteur,

C'est avec plaisir que nous acceptons votre demande de consultation de dossiers médicaux dans le cadre de votre projet de recherche intitulé :

« **La cholestase hépatique en néonatalogie : incidence, étiologie, traitement et pronostic dans le contexte de l'avancement des soins néonataux au CHU Sainte-Justine** ».

Cette recherche se fera en collaboration avec les personnes identifiées sur le formulaire de consultation de dossiers médicaux ci-joint.

Par la présente, je vous autorise à prendre connaissance des dossiers à des fins de recherche, sans le consentement du patient ou du titulaire de l'autorité parentale du patient concerné, en vertu de l'article 19.2 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Je comprends que votre projet respecte les normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues et que vous respecterez le caractère confidentiel des renseignements que vous obtiendrez. De plus, nous vous demandons de prendre les moyens requis pour qu'aucun renseignement permettant d'identifier le patient ne soit utilisé ou communiqué lors de cette recherche.

Cette autorisation est valable du **1er décembre 2019 au 1er décembre 2020** et ne vaut que pour les fins qui y sont énoncées.

**De plus, les dossiers médicaux demandés pour consultation seront prêtés par le service des archives médicales pour une durée d'un mois seulement.**

Parallèlement, vous devez adresser votre projet de recherche au comité d'éthique de la recherche. À cette fin, nous vous recommandons d'y joindre cette lettre dans Nagano.

Par ailleurs, nous transmettons une copie de cette autorisation ainsi que le formulaire de consultation de dossiers médicaux à la coordonnatrice des archives médicales, qui vous aidera dans votre démarche. Si plusieurs dossiers sont archivés à l'extérieur, elle vous en communiquera les frais.

Nous vous prions d'agréer, Docteur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Directeur des Services professionnels (DAMU)



Marc Girard, M.D.

c. c.      Coordonnatrice des archives médicales  
Mme Geneviève Cardinal, présidente au comité d'éthique à la recherche



Marc Girard, M.D.  
Directeur  
Direction des Services professionnels

Téléphone : 514-345-4625  
Fax : 514-345-4805

Le 15 novembre 2018

Docteur Ibrahim Mohamed  
Service de néonatalogie  
a/s Jade Bouchard-Nguyen  
CHU Sainte-Justine

**Objet : Autorisation de consulter des dossiers d'usagers  
à des fins de recherche**  
Ajout: Madame Nadine El Raichani

Docteur,

C'est avec plaisir que nous acceptons votre demande de consultation de dossiers médicaux dans le cadre de votre projet de recherche intitulé « Cholestase hépatique en période néonatale ». Cette recherche se fera en collaboration avec les personnes identifiées sur le formulaire de consultation de dossiers médicaux ci-joint.

Par la présente, je vous autorise à prendre connaissance des dossiers à des fins de recherche, sans le consentement du patient ou du titulaire de l'autorité parentale du patient concerné, en vertu de l'article 19.2 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Je comprends que votre projet respecte les normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues et que vous respecterez le caractère confidentiel des renseignements que vous obtiendrez. De plus, nous vous demandons de prendre les moyens requis pour qu'aucun renseignement permettant d'identifier le patient ne soit utilisé ou communiqué lors de cette recherche.

Cette autorisation est valable du 15 novembre 2018 au 15 novembre 2019 et ne vaut que pour les fins qui y sont énoncées.

**De plus, les dossiers médicaux demandés pour consultation seront prêtés par le service des archives médicales pour une durée d'un mois seulement.**

Parallèlement, vous devez adresser votre projet de recherche au comité d'éthique de la recherche. À cette fin, nous vous recommandons d'y joindre cette lettre dans Nagano.

Par ailleurs, nous transmettons une copie de cette autorisation ainsi que le formulaire de consultation de dossiers médicaux à la coordonnatrice des archives médicales, qui vous aidera dans votre démarche. Si plusieurs dossiers sont archivés à l'extérieur, elle vous en communiquera les frais.

Nous vous prions d'agréer, Docteur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Directeur des Services professionnels (DAMU)

[Signature redacted]

Marc Girard, M.D.

MG/md

c. c. Coordonnatrice des archives médicales

Mme Geneviève Cardinal, présidente au comité d'éthique à la recherche  
p.s. Veuillez vous présenter aux archives médicales avec cette lettre.



## Annexe

### Grille de collecte de données

#### Critères d'inclusion \*tblPatient\*

\*\*\* Un seul "non" dans cette section rend le patient non éligible pour l'étude prospective \*\*\*

Admis sur une unité néonatale du CHU Ste-Justine entre le 1er janvier 2014 - 31 décembre 2017	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Cholestase dans les 4 mois suivant la date de naissance (bilirubine conjuguée > 34 $\mu$ mol/L)	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)

#### Commentaires sur le patient \*tblPatient\*

Dossier complété :  Personne qui a complété le dossier : \_\_\_\_\_ \*tblPatient\*

#### Caractéristiques du patient \*tblPatient\*

Naissance au CHU St-Justine	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Sexe	Fille (0) <input type="checkbox"/>	Garçon (1) <input type="checkbox"/>
Age gestationnel	_____ sem	
Date de naissance	JJ / MM / AAAA	
Poids à la naissance	_____ g	
Score APGAR 1 min – 5 min -10 min	--	--
Retard de croissance intra-utérin ( $\leq 10$ e percentile)	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1) <input type="checkbox"/> non-rapporté
pH sang de cordon		<input type="checkbox"/> non-rapporté
pCO <sub>2</sub> sang de cordon	_____ mmHg	<input type="checkbox"/> non-rapporté
BIC sang de cordon	_____ mmol/L	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Asphyxie/souffrance périnatale	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1) <input type="checkbox"/> non-rapporté
Durée de l'hospitalisation	Date de l'admission	JJ / MM / AAAA
	Date au congé	JJ / MM / AAAA
Origine ethnique		<input type="checkbox"/> non-rapporté

*Caractéristiques de la mère \*tblPatient\**

Mode d'accouchement	<input type="checkbox"/> Césarienne C/S (0)	<input type="checkbox"/> Vaginal (1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Indication C/S	<input type="checkbox"/> Pré-éclampsie (0) <input type="checkbox"/> Grossesse multiple (1) <input type="checkbox"/> Détresse foetale (2) <input type="checkbox"/> C/S antérieure (3) <input type="checkbox"/> Présentation anormale/siège (4) <input type="checkbox"/> Tracé cardiaque foetal anormal (5) <input type="checkbox"/> Omphalocèle (6) <input type="checkbox"/> Défaut progression/arrêt dilatation (7) <input type="checkbox"/> Raisons multiples (8)		<input type="checkbox"/> Bradycardie foetale (9) <input type="checkbox"/> profil biophysique 2/10 (10) <input type="checkbox"/> RCUI sévère (11) <input type="checkbox"/> GB augmenté, bactéries liquide amniotique (12) <input type="checkbox"/> DPPNI (13) <input type="checkbox"/> Insuffisance utéro-placentaire (14) <input type="checkbox"/> Tératome cervical géant congenital (15) <input type="checkbox"/> non-rapporté <input type="checkbox"/> autre : _____
Pré-éclampsie	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Grossesse	Combien ? _____		

*Complications du prématuré \*tblPatient\**

Syndrome de détresse respiratoire	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Maladie des membr. hyalines (traité avec surfactant pulm)	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Bronchodysplasie pulmonaire (O2 à 36 sem post-concept. + image radio)	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Apnée traitée par caféine	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hémorragie intravent. (Grade 1 à 4, 0 = aucune, 9 = non-rapportée) la plus sévère	<b>0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 9</b>		
Hémorragie sous épendymaire	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Canal artériel persistant traité	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Stade de la rétinopathie du prématuré (1 à 5, 0 pour aucune, 9 pour non-documentée)	<b>0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 9</b>		
Zone de la rétinopathie du prématuré (1 à 3, 0 pour aucune, 9 pour non-documentée)	<b>0 - 1 - 2 - 3 - 9</b>		
Chirurgie abdominale avant cholestase	<b>Date : JJ / MM / AAAA</b>		
Type de la chirurgie abdominale			
Décès au cours de l'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> Oui (1)	<b>Date : JJ / MM / AAAA</b>
Cause du décès			

*Désordres gastro-intestinaux* \*tblPatient\*

Gastroschisis	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Omphalocèle	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Atrésie de l'œsophage	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Atrésie intestinale	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Stade de NEC le plus élevé (1 à 4, 0 pour aucune, 8 pour indéterminé, 9 pour non-documenté)	<b>0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 8 - 9</b>		
Perforation intestinale	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Malrotation	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hirschprung	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome de l'intestin court	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Imperforation anale	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Autres (préciser svp)			

*Investigation de la cholestase* \*tblPatient\*

TORCH effectué pendant l'hospit	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
VDRL effectué pendant l'hospit (test syphilis)	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
VIH effectué pendant l'hospit	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Hépatite B effectué pendant l'hospit	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Recherche virale (autre, spécifier : )	<input type="checkbox"/> non-rapporté	
Ponction lombaire 2 sem avant à 1 sem après diag cholest.	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Culture bactérienne urinaire 2 sem avant à 1 sem après diag cholest.	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Substance réductrice dans les urines effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Acides organiques dans les urines effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Acides aminés dans les urines effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Acides biliaires dans les urines effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
T4 sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
TSH sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)

Cortisol sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Ferritine sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Fer sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Lactate sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Acides biliaires sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Acides aminés sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Galactose-1-phosphate uridyl transférase sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Alpha-1 antitrypsine sérique effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Test à la sueur effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Demande d'analyses génétiques pour mutation FKP	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Échographie abdominale effectuée	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Scintigraphie hépato-biliaire (Scan) effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Biopsie du foie effectuée	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Examens chirurgicaux (Laparotomie) effectué	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)
Examens ophtalmiques effectué	Recherche embryotoxon postérieur	<input type="checkbox"/> non(0) <input type="checkbox"/> oui(1)
	Rétinopathie CMV	<input type="checkbox"/> non(0) <input type="checkbox"/> oui(1)

**Complications de la cholestase (dans les 4 mois suivant la fin de cholestase)\*tblPatient\***

Fibrose hépatique	JJ / MM / AAAA
Cirrhose hépatique/Insuffisance hépatique	JJ / MM / AAAA
Mort	JJ / MM / AAAA

<b>Quitté avec une prescription d'Urso ? *tblPatient*</b>	<input type="checkbox"/> non(0)	<input type="checkbox"/> oui(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté
---	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------------

**Diagnostic différentiel de la cholestase** (de la naissance à la fin de la cholestase) \*tblDxDiff\*

Toxoplasmose (0)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Rubéole (1)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cytomegalovirus (2)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Herpes Simplex I et II (3)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Herpes Zoster (4)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Adenovirus (5)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Parvovirus (6)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
VIH (7)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hépatite B (8)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hépatite C (9)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Coxsackie virus (10)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Malaria (11)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syphilis (12)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Inf urinaire (De 7j pré-diag. ad diag(13)Pathogène:_____	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Atrésie des voies biliaires (14)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Kyste du cholédoque (15)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Lithiase (16)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Perforation spontanée des voies biliaires (17)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Veine porte pré-duodénale (18)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome d'Alagille (19)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cholangite sclérosante néonatale (20)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Inspissated bile syndrome (incompatibilité Rh) (21)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hypothyroïdie (22)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hypopituitarisme (23)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Trisomie 13 (24)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Trisomie 18 (25)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Trisomie 21 (26)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté

Syndrome de Turner (27)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Déficiance en alpha-1 antitrypsine (28)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Déficiance en G-6-PD (29)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Galactosémie (30)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Phénylcétonurie (31)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Tyrosinémie (32)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Fructosémie héréditaire (33)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Déficiance en arginase (34)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Fibrose kystique (35)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hémochromatose congénitale (36)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome d'Agenaes (37)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome de Dubin-Johnson (38)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome de Rotor (39)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome de Zellweger (40)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Maladie de Gaucher (41)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Maladie de Niemann Pick Type C (42)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Maladie de Wolman (43)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Glycogénose type IV (44)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Désordre de la synthèse des acides biliaires (45)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cholestase intrahépatique familiale progressive (Byler; PFIC) (46)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome alcool-foetal (47)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cholestase secondaire à l'AP probable (48)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Syndrome de Budd-Chiari (49)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hémangiomes multiples (50)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Insuffisance cardiaque congestive (51)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Leucémie néonatale (52)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Histiocytose X (53)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Neuroblastome (54)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> non-rapporté

Hépatoblastome (55)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	JJ / MM / AAAA	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cholestase d'origine multifactorielle (56)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	JJ / MM / AAAA	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Cholestase (57)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	JJ / MM / AAAA	<input type="checkbox"/> non-rapporté
Hépatite néonatale idiopathique (58)	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	JJ / MM / AAAA	<input type="checkbox"/> non-rapporté

**Cholestase** \*tblCholestase\*

(0) Diagnostic de la cholestase : Bili conjuguée > 34 mcmol/L

Date	Bili C (mcmol/L)	Bili T (mcmol/L)	Poids (en g)	HAIV	AE	Type de lait
JJ / MM / AAAA				_____kcal/kg/jour	_____mL/jour	_____

(1) Pic de la cholestase (Valeur max de bili conjuguée)

Date	Bili C (mcmol/L)	Bili T (mcmol/L)	Poids (en g)
JJ / MM / AAAA			

(2) Pic subséquent de la cholestase (s'il y a lieu)

Date	Bili C (mcmol/L)	Bili T (mcmol/L)	Poids (en g)	Cause identifiée
JJ / MM / AAAA				<input type="checkbox"/> Sepsis (0) <input type="checkbox"/> NEC (1) <input type="checkbox"/> Autre (2) <input type="checkbox"/> Non-rapporté (9)
JJ / MM / AAAA				<input type="checkbox"/> Sepsis (0) <input type="checkbox"/> NEC (1) <input type="checkbox"/> Autre (2) <input type="checkbox"/> Non-rapporté (9)
JJ / MM / AAAA				<input type="checkbox"/> Sepsis (0) <input type="checkbox"/> NEC (1) <input type="checkbox"/> Autre (2) <input type="checkbox"/> Non-rapporté (9)

(3) Fin de la cholestase : Bili conjuguée < 34 mcmol/L

Date	Bili C (mcmol/L)	Bili T (mcmol/L)	Poids (en g)	HAIV	AE	Type de lait
JJ / MM / AAAA				_____kcal/kg/jour	_____mL/jour <i>Si non disponible :</i> <input type="checkbox"/> <120mL/kg/jour (0) <input type="checkbox"/> >120mL/kg/jour (1)	_____

Alimentation pour la durée de l'hospitalisation associée à la cholestase \*tblAlimentation\*

Début de l'HAIV (0)	JJ / MM / AAAA	Poids au début : _____ g
---------------------	----------------	--------------------------

Fin de l'HAIV (1)	JJ / MM / AAAA	Poids à la fin : _____ g
Début AE (inclut gavage trophique) (2)	JJ / MM / AAAA	Poids au début : _____ g <input type="checkbox"/> LMaternel <input type="checkbox"/> LFormule ____kcal
AE minimale (120 mL/kg/j) (3)	JJ / MM / AAAA	Poids à l'alim. Ent. min : _____ g <input type="checkbox"/> LM <input type="checkbox"/> LF ____kcal

Cessation temporaire de l'AP \*tblAlimmodif\*

Cessation HAIV (0)	Reprise HAIV (0)	Cessation AE (1)	Reprise AE (1)
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA

Modifications de l'AP \*tblOligo\*

Modification	Date	Commentaire
Quantité max acides aminés	JJ / MM / AAAA	
Quantité max dextrose	JJ / MM / AAAA	
Quantité max lipides	JJ / MM / AAAA	
SMOF début	JJ / MM / AAAA	
SMOF fin	JJ / MM / AAAA	
Omegaven début	JJ / MM / AAAA	
Omegaven fin	JJ / MM / AAAA	

Suivi du traitement Ursodiol \*tblUrso\*

Date	Dose reçue	Posologie	Poids (en g)	Cessation
------	------------	-----------	--------------	-----------



JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA
JJ / MM / AAAA	_____mg/dose	<input type="checkbox"/> NPO(0) <input type="checkbox"/> Die(1) <input type="checkbox"/> Bid(2) <input type="checkbox"/> Tid(3)	JJ / MM / AAAA

**Vitamines** \*tblVitamine\*

Nom	Début de la prise	Fin de la prise	Commentaires
Multivitamine ADEKs (0)	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	
Tri-vi-sol (1)	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	
Aquasol E (2)	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	
Vitamine D (>400ui/j excluant apports via lait) (3)	JJ / MM / AAAA	JJ / MM / AAAA	

**Hémoculture** (2 semaines avant le début de la cholestase ad fin cholestase) \*tblInfectio\*

Date de l'hémoc	Résultat			Pathogène identifié
J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté	
J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté	
J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté	
J J / M M / A A A A	<input type="checkbox"/> négatif(0)	<input type="checkbox"/> positif(1)	<input type="checkbox"/> non-rapporté	

**Médicaments influençant la cholestase** \*tblMedic\*

Extraction faite le J J / M M / A A A A par \_\_\_\_\_

**Valeurs de laboratoire** \*tblLaboratoire\*

Extraction faite le J J / M M / A A A A par \_\_\_\_\_