

Ictère cholestatique néonatal : penser aux causes endocriniennes

Laetitia Gauche^{1,2} ; Mélody Vierge^{1,2}; Rachel Reynaud^{1,2}

¹ Hôpital de la Timone enfants, Assistance publique des hôpitaux de Marseille

² Faculté de médecine, Aix-Marseille Université, Marseille

Introduction

L'ictère cholestatique néonatal est une urgence diagnostique (atrésie des voies biliaires) et thérapeutique.

Le déficit corticotrope est une cause rare mais traitable de cholestase néonatale.

Cas cliniques:

Nous rapportons trois cas de cholestase néonatale révélant un déficit corticotrope d'allure secondaire (patient 2) ou d'allure constitutionnel (patient 1 et 3); isolé (patient 2 et 3) ou associé à un autre déficit antéhypophysaire (patient 1).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Antécédents familiaux	Aucun	Consanguinité	Aucun
Sexe	Fille	Garçon	Garçon
Antécédents personnels	RCIU Hypoglycémie et hypotonie néonatales	Hémorragie intraventriculaire anténatale Hydrocéphalie à 27SA	Sludge vésiculaire à l'échographie du troisième trimestre de grossesse
Signes d'appel	Ictère, selles décolorées Dysmorphie, mauvaise prise de poids	Ictère, selles décolorées, hépatomégalie	Bilan fait en systématique
Date du diagnostic de cholestase	3 semaines de vie	11 jours de vie	1 jour de vie
Date du diagnostic de déficit corticotrope	2 mois de vie	2 mois de vie	1 mois de vie
Cortisolémie (nmol/L) (N> 150)	19	77	41
ACTH (pmol/L)	6	10	14
ASAT/ALAT (UI/L)	230/88	60/56	204/135
GGT (UI/L) / Bili conj (µmol/L)	80/106	725/206	274/14
IRM hypophysaire et cérébrale	Syndrome d'interruption de tige pituitaire et agénésie du corps calleux (image 1)	Dilatation ventriculaire Agénésie septale	Normale
Evolution biologique (après début de la supplémentation corticotrope)	Régression de la cholestase à 3 mois et de la cytolyse à 10 mois	Régression de la cytolyse à 2 mois et de la cholestase à 6 mois	Régression de la cytolyse et de la cholestase à 2 mois
Evolution clinique/ traitement	Poursuite de l'HC à 5 mois de vie Déficit thyroïdienne associé	Poursuite de l'HC à 27 mois de vie	Régression du déficit corticotrope
Etude génétique	Pas de variant pathogène HESX1	Etude mitochondriale et ACPA normales	Pas de mutation TBX9

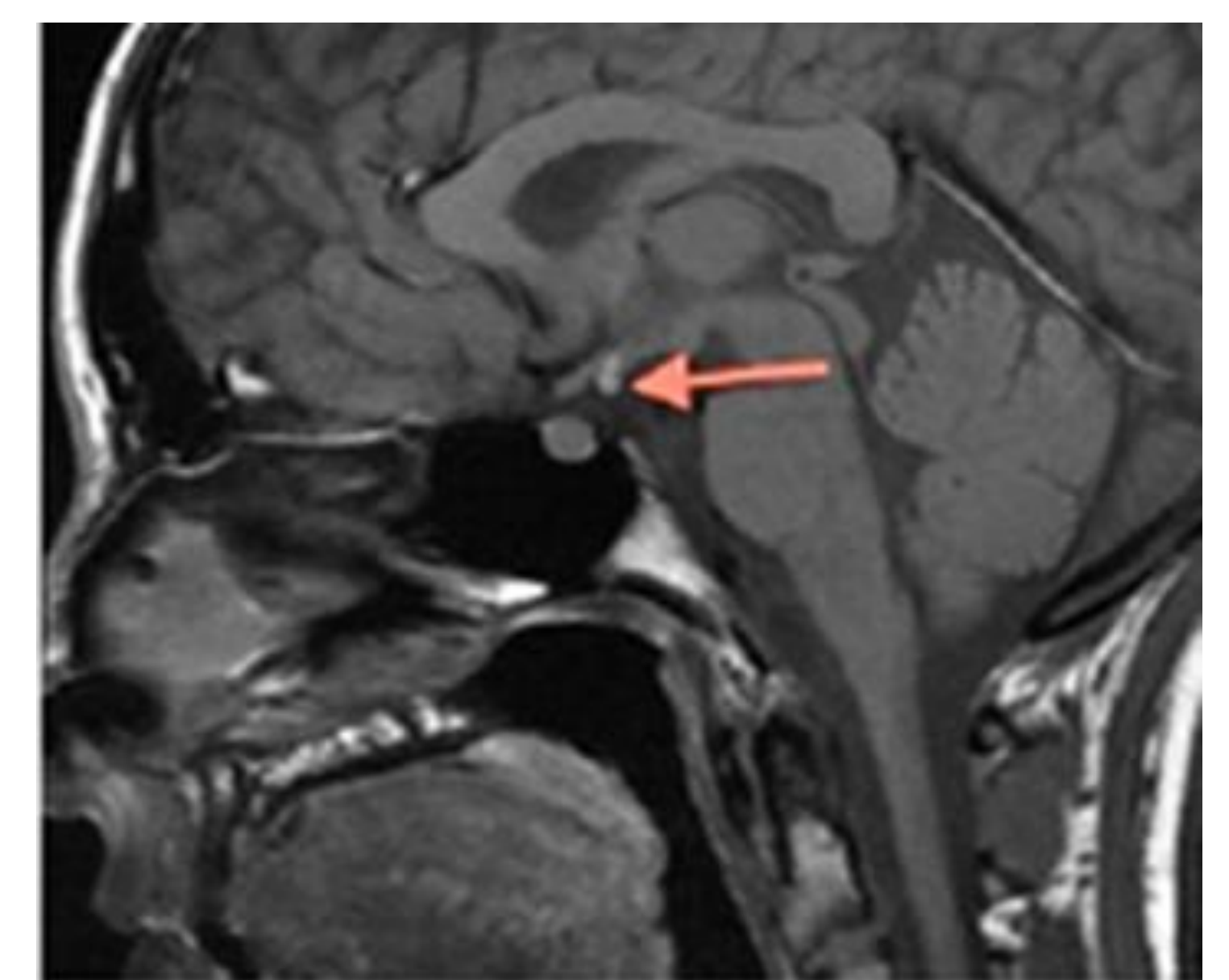


Image1: Patient 1, IRM cérébrale, T1 sagittale, Interruption de tige pituitaire

L'opothérapie substitutive par Hydrocortisone (HC) à la dose de 20-30 mg/m² en 3 prises a permis une régression progressive de la cholestase et de la cytolyse chez nos trois patients.

Discussion:

Le déficit corticotrope est une cause rare de cholestase néonatale. Le déficit en cortisol entraînerait une diminution de la sécrétion des acides biliaires et donc du flux biliaire à l'origine de la cholestase chez les nouveau-nés et les jeunes enfants.

L'étiologie du déficit corticotrope peut être acquise ou constitutionnelle.

En cas de déficit constitutionnel, on distingue deux cadres nosologiques :

- Le déficit hypophysaire combiné multiple (DHM), dans lequel plusieurs déficits antéhypophysaires sont associés. Ce dernier peut être secondaire à une mutation des facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse hypophysaire. Le patient 1 qui présente un déficit corticotrope, secondairement complété par un déficit thyroïdienne semble s'inscrire dans ce cadre. Certains signes cliniques peuvent orienter d'emblée vers un DHM (cryptorchidie bilatérale, micropénis ou anomalies extra-hypophysaires de ligne médiane). Ces signes sont décrits dans 40% des cas de la cohorte Genhypopit.
- Le déficit isolé en ACTH, dans lequel le déficit corticotrope isolé n'est associé à aucune anomalie structurelle de l'hypophyse. Une mutation du facteur de transcription TPIT, impliqué dans la différenciation des cellules corticotropes, est identifiée dans 40 à 60 % des cas. On retrouve alors fréquemment des éléments d'orientation à l'interrogatoire (consanguinité, hypoglycémie ou décès néonatale, ictère cholestatique prolongé). L'association avec un déficit immunitaire commun variable par anomalie de NFKB2 est d'expression non néonatale.

L'analyse génétique a un intérêt pronostique (risque de décès, apparition différée de certains déficits, autres malformations associées) si une anomalie génique est identifiée (aucune cause génique retrouvée à ce jour pour nos 3 patients).

Conclusion

Il est nécessaire de penser au déficit corticotrope en cas de cholestase néonatale, notamment si la notion d'hypoglycémie est retrouvée dans l'histoire néonatale. L'interrogatoire, la clinique et le suivi au long cours sont essentiels pour orienter le diagnostic étiologique et l'indication d'un analyse génétique.

1) Case Report Isolated Cortisol Deficiency: A Rare Cause of Neonatal Cholestasis ; Abdulrahman Al-Hussaini et al. Journal of Gastroenterology, September 2012

2) Phenotypic Homogeneity and Genotypic Variability in a Large Series of Congenital Isolated ACTH-Deficiency Patients with TPIT Gene Mutations Couture et al, J Clin Endocrinol Metab, March 2012

3) An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency.; Castinetti F et al; Eur J Endocrinol; Jun 2016