

L'agénésie des canaux biliaires intrahepatiques et la fibroangiomatose biliaire

(Étude anatomo-clinique et nosologique)

Par

R. SACREZ

Clinique de Pédiatrie et Puériculture (Directeur: Prof. R. SACREZ), Faculté de Médecine, Strasbourg

Reçu le 25 mai. 1962

Nous avons pensé qu'il était intéressant et utile de juxtaposer les aspects anatomo-cliniques de deux affections malformatives du foie: l'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques et la fibroangiomatose biliaire. Ces 2 états ont en effet été l'objet de travaux importants au cours des dernières années.

L'agénésie des voies biliaires correspond à la forte diminution du nombre ou même l'absence complète des canaux interlobulaires.

La fibroangiomatose biliaire est caractérisée par l'augmentation du nombre et parfois du calibre des canaux biliaires intrahepatiques et par une fibrose les enveloppant et engendrant de l'hypertension portale.

Ces 2 états peuvent être associés à d'autres malformations congénitales et tout particulièrement à des lésions rénales. Ils peuvent évoluer tous deux vers la cirrhose et mettent le clinicien parfois dans des situations embarrassantes.

1. L'AGENESIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES

L'agénésie des voies biliaires intrahepatiques est définie par l'absence

de canaux interlobulaires c'est à dire de ces canaux biliaires tapissés d'un épithélium cubique que l'on trouve normalement dans les espaces Porte de Kierman à côté des branches de la veine Porte et de l'artère hépatique.

L'agénésie est dite totale ou complète lorsqu'on ne trouve pas de canal biliaire à l'examen d'un très grand nombre d'espaces Porte. Elle est dite partielle ou incomplète lorsque la plupart des espaces Porte sont dépourvus de canaux interlobulaires. Ceci semble être le cas le plus fréquemment rencontré.

En 1865 HESCHL [23] rapporta l'observation d'une fillette décédée à l'âge de 7 mois ayant présenté de l'ictère depuis la période néonatale et chez laquelle l'autopsie mit en évidence d'importantes malformations de la voie biliaire extrahépatique associées à une agénésie de la voie biliaire intrahépatique. Par la suite FEER [16], PAUL [37], VIGHOLT [44], SWEET [42], FINLAYSON [18] publièrent des observations analogues; chez tous les enfants suscités il existait des malformations de la grande voie de drainage de la bile.

En 1944 DAHL IVERSEN et GORMSEN [13] eurent l'occasion d'observer deux fillettes ictériques, chez l'une décédée à 7 mois ils trouvèrent à la fois des malformations des voies biliaires intra- et extrahépatiques, l'autre, une prématurée de 3 semaines décédée 1/2 heure après sa naissance, était atteinte d'ictère intense accompagné d'hémorragies, de léthargie et d'hépto- et de splénomégalie. L'autopsie démontra l'existence d'une cirrhose biliaire et la diminution du nombre des canaux biliaires intrahépatiques (5/6 des espaces Porte en étaient dépourvus).

En 1943 nous pûmes observer à Clermont-Ferrand un enfant hypotrophique présentant de l'ictère intermittent et de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. Ce malade fut l'objet d'une communication présentée en 1944 à la Société de Médecine de Clermont et parue en 1946 dans les Archives Françaises de Pédiatrie. Il s'agissait de la première observation clinique d'agénésie des voies biliaires intrahépatiques sans malformations associées des voies extrahépatiques dans laquelle l'ictère prolongé était interprété comme la conséquence de la malformation que nous étudions aujourd'hui. DOOBS [14] fit connaître en 1949 l'observation d'une fillette dont les voies extrahépatiques étaient normales, il signalait l'augmentation du taux du cholestérol sanguin et après FYNLAYSON [18] la xanthomatose. Par la suite AHRENS, HARRIS et MACMAHON [13] publiaient deux cas personnels et faisant la bibliographie de la question retrouvaient 11 observations antérieures aux leurs. Ils insis-

taient sur certaines modifications biologiques et discutaient de la xanthomatose.

En 1952 MACMAHON et THANN-HAUSER [30] observent chez un enfant de 10 ans ictérique depuis sa naissance et porteur de xanthomatose une agénésie complète des canaux biliaires interlobulaires. Ils dénomment l'affection dysplasie congénitale des canaux interlobulaires et différencient cette affection de la cirrhose biliaire xanthomateuse qu'ils étudièrent de façon très heureuse en 1949.

Par la suite quelques observations furent publiées. Nous (39) avons pu en rassembler 56 en 1960 (9 ayant été détectées dans notre Service de 1943 à 1960). En 1961, nous avons rencontré deux nouveaux cas personnels. Cette malformation est considérée comme exceptionnelle, elle nous semble l'être beaucoup moins qu'on ne le pense. Certains cas sont ignorés, car les examens histologiques du foie ne sont pas systématiquement pratiqués. En plus, le tableau clinique peut être trompeur, nous avons détecté l'agénésie presque complète des canaux intrahépatiques chez un myxoedemateux jeune présentant de l'ictère prolongé alors que ce dernier aurait pu être interprété comme un ictère de l'hypothyroïdie.

D'après les observations que nous avons pu rassembler l'agénésie des voies intrahépatiques est associée une fois sur deux à une malformation des voies biliaires extrahépatiques.

Dans 19 cas bien étudiés où la malformation était mixte nous trouvons:

<i>Vésicule</i>		<i>Cystique</i>	
Absente	8	Absent	8
Rudimentaire	2	Rudimentaire	3
normale	9	Retréci	3
		Normal	4
		Non précisé	1
<i>Canaux hépatiques</i>			
Absence des deux	9		
Un seul présent	1		
Rudimentaire	5		
Rétrécis	3		
Normaux	1		

La coexistence d'autres malformations nous semble fréquente, nous l'avons noté chez plus de la moitié de nos malades qui ont été autopsiés. C'est ainsi que nous avons trouvé des malformations portant sur l'artère pulmonaire ou sur les reins et les voies biliaires extra-hépatiques ou sur les reins et les uretères ou sur les reins et la thyroïde. L'un de nos enfants était un mort-né polymalformé présentant des lésions du crâne, de la colonne vertébrale, du cerveau et des reins.

D'après les cas publiés il semble que l'affection soit plus fréquente chez les filles que chez les garçons, mais cette prédominance est moins manifeste que pour la cirrhose xanthomateuse apanage quasi exclusif de la femme.

Chez la plupart de nos malades, les voies extra-hépatiques étaient normales. Ces cas purs permettent une bonne étude de la symptomatologie qui nous préoccupe aujourd'hui, en effet, chez ces sujets la rétention biliaire n'est pas due en partie à un obstacle extra-hépatique.

Nous n'avons jamais rencontré personnellement d'absence complète de canaux biliaires intra-hépatiques. Chez tous nos patients l'agénésie était incomplète, mais elle était excessivement marquée. L'autopsie a pu être pratiquée chez nos 8 malades décédés et le foie a pu être étudié plus complètement que si l'on avait du se borner à explorer des fragments biopsiques.

Dans un travail présenté cette année au Congrès de Nipiologie nous groupions 42 malades (35 cas cités dans la thèse de notre élève BILLUART [8] et 7 observations personnelles) 25 de ces enfants décédèrent au cours de leur première année, 14 d'entre eux étaient porteurs de malformations des voies biliaires intra- et extra-hépatiques, chez les 11 autres on ne notait que de l'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques. Plus de la moitié des enfants ainsi groupés sont morts très jeunes. Le décès précoce de certains de ces bébés est explicable en partie tout au moins par le fait qu'ils étaient atteints de malformation complexe, mais il importe de souligner que 11 d'entre eux étaient exempts de malformation de la grande voie de drainage de la bile. L'agénésie des voies intra-hépatiques peut permettre une survie plus longue que la malformation des voies biliaires extra-hépatiques (certains malades ont pu dépasser l'âge de 10 ans) mais ceci est loin d'être toujours le cas et certaines formes du jeune nourrisson ont un très mauvais pronostic à brève échéance, même dans la forme pure. La raison de la longue survie de certains patients est probablement l'existence chez eux

d'un drainage assez satisfaisant de la bile, l'absence dans leur jeune âge de contamination par des germes particulièrement virulents, peut-être aussi leur résistance peu altérée aux infections.

Symptomatologie

Nous allons tout d'abord décrire schématiquement la forme ordinaire à évolution relativement prolongée de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. Ensuite, nous essayerons de préciser une forme clinique particulière du nourrisson, celle que nos observations privilégiées nous ont permis d'entrevoir.

L'ictère débute en général lors des premiers jours de la vie, mais il peut commencer tardivement. Il est d'intensité variable très intense chez certains patients, il est réduit à du subictère chez d'autres. Il évolue parfois de façon intermittente, d'autres fois il fonce progressivement à mesure que la maladie dure. Le prurit est noté chez certains patients.

Les selles sont tantôt décolorées, tantôt de coloration normale mais on peut avoir affaire à un net ictère de type rétionnel avec selles continuellement décolorées et urines foncées.

Chez la plupart de nos malades l'ictère était intermittent et les selles normalement colorées mais nous avons aussi observé des enfants chez lesquels l'ictère était progressif et les selles décolorées.

Le foie est augmenté de volume parfois modérément. La rate peut être palpable. Des hémorragies peuvent

être observées. L'anémie était de règle chez nos patients. Chez les enfants à longue survie l'état général n'est pas toujours fort altéré au début mais à mesure que la maladie se prolonge l'hypotrophie peut devenir manifeste. Dans certains cas on a signalé du rachitisme. Le développement psychomoteur peut être retardé. La chlorodontie a été exceptionnellement signalée.

Le foie fonctionne relativement bien pendant longtemps et au cours de cette période les résultats des épreuves hépatiques utilisées couremment sont longtemps satisfaisants. Chez certains patients on voit apparaître de la xanthomatose. Le début peut en être marqué par des épaississements localisés de la peau suivis de l'apparition de petites lésions jaunâtres. La xanthomatose peut affecter le type plan ou tubéreux, elle peut intéresser les viscères.

FINLAYSON [18] ayant signalé la xanthomatose chez un malade de 15 mois, DOOBS [14] chez un enfant de 20 mois et AHRENS et coll. [3], chez deux enfants de plus de 18 mois, on pensa qu'elle ne pouvait apparaître qu'assez tardivement. Il est prouvé actuellement, ROSENTHAL et coll. [37] viennent de le montrer, qu'elle peut être constatée chez des enfants très jeunes (7 mois). Nous n'avons rencontré de xanthomatose chez aucun de nos 11 malades personnels. Il est vrai que tous sauf deux étaient particulièrement jeunes. Cependant, pour nous, la xanthomatose n'a pas l'importance clinique que certains ont voulu lui attribuer. Elle peut se voir

dans de nombreux états pathologiques allant des hémochromatoses ou des cholestases à différents types d'hyperlipémie. Les enfants meurent d'infection ou de cirrhose. Celle-ci ne manque pas de se produire si l'évolution est prolongée. Parmi nos 11 malades 3 seulement étaient atteints de cirrhose. Chez deux de nos nourrissons, l'un âgé de 5 mois $\frac{1}{2}$, l'autre de 14 mois, le foie était cirrhotique, ce qui prouve que cette complication peut survenir très tôt.

L'agénésie des voies biliaires intra-hépatiques s'accompagne de modifications biologiques qui méritent de retenir l'attention.

L'hyperbilirubinémie est modérée. Elle est constituée surtout par de la bilirubine directe.

En contraste avec cette hyperbilirubinémie discrète on note une considérable hyperlipémie (taux maximum trouvé dans la littérature 28 g/litre) une forte hypercholestérolémie (maximum enregistré 18 g/litre) une nette augmentation du taux des phosphatases alcalines (maximum enregistré 71 U. B.) une élévation du taux des graisses neutres (maximum enregistré 37 g/litre). Le sérum malgré la forte hyperlipémie n'est pas lactescent. MACMAHON [39] a insisté sur l'augmentation du taux des graisses neutres dans un sérum transparent, pour lui, elle caractériserait cette affection et permettrait de la distinguer de la cirrhose xanthomateuse.

Chez le nourrisson les modifications biologiques n'ont pas été beaucoup étudiées. Le diagnostic étant fait en général après la mort l'étude biologi-

que à laquelle certains attachent une très grande importance mais qui ne nous semble par être capitale a été parfois négligée. D'autre part, parfois un seul dosage a été effectué, or, l'on sait qu'il faut se méfier et exécuter plusieurs déterminations car le taux des lipides, par exemple, peut beaucoup varier d'un examen à l'autre. Chez plusieurs enfants jeunes on a enregistré des taux à peu près normaux de cholestérol et de lipides sanguins. Il faut rappeler que même dans le jeune âge ces taux peuvent être élevés; SASS KORTSÁK et ROSENTHAL les ont vu augmenter considérablement en quelques mois chez des nourrissons atteints de l'affection.

L'étude de nos deux nourrissons observés en 1961 a donné les résultats suivants:

— Enfant âgé de 15 mois; lipides 8 g/l, cholestérol 1,90 g/litre.

— Enfant de 3 mois: lipides 6,50/g/litre, cholestérol 1,55 g/litre, phosphatases alcalines 6,3 U. B.

Les modifications du taux des lipides des phosphatases alcalines et du cholestérol sanguin ne sont pas absolument caractéristiques de l'affection qui nous préoccupe ici bien que leur augmentation considérable soit un fait très particulier.

L'augmentation du taux des lipides, des phosphatides, du cholestérol se rencontre dans les obstructions partielles chroniques (syndrome de la bile épaisse); dans les hépatites aiguës cholestatiques pures on peut enregistrer des taux élevés de ces corps et LAPLANE vient de démontrer qu'au cours de l'ictère ordinaire observé chez

l'enfant jeune les taux du cholestérol et de lipides peuvent être nettement augmentés pendant quelques jours.

Il est impossible pour l'instant de préciser de façon certaine la cause de cette majoration des lipides et du cholestérol. Pour MACMAHON et THANNHAUSER [31] elle n'est pas due uniquement à l'obstruction mais probablement aussi à l'excrétion inadéquate du cholestérol et des lipides.

AHRENS et coll. [2], et de nombreux autres auteurs ont incriminé l'hyperproduction de ces substances. FROELICH et coll. [19] admettent au cours de l'ictère l'accélération de la synthèse hépatique des phosphatides et du cholestérol sans exclure l'intervention d'un défaut de fixation.

Certaines formes pures (sans malformation des voies biliaires extra-hépatiques) du nouveau-né et de l'enfant âgé de quelques mois sur lesquelles l'attention n'a pas été beaucoup attirée jusqu'alors évoluent souvent rapidement vers la mort. Il s'agit de nourrissons débiles peu résistants aux infections présentant parfois des troubles digestifs répondant mal à la thérapeutique classique et conduisant le bébé à l'athrepsie. L'ictère n'est pas toujours marqué, l'hépatomégalie est en général discrète et la xanthomatose est absente (elle l'était chez les enfants observés par nous et présentant cette forme clinique).

Voici quelques exemples de ces faits :

E. EDITH: Née à terme. Poids de naissance 3000 g. Ictère constaté à la 3ème semaine. S'est atténué pendant quelques jours puis s'est intensifié. A 5 semai-

nes fièvre. Dyspepsies à rechutes. Foie dépassant le rebord costal de 2 travers de doigt. Selles toujours colorées. Par la suite abcès de la cuisse. Pyélite. Bronchopneumonie. Athrepsie. Décès à l'âge de 8 semaines, poids 2950 g.

F. JEANINE: Admise le jour de sa naissance. Poids 3250 g. Hémorragie méningée. Cyanose. Dès le 3ème jour bronchopneumonie. Ictère d'intensité modérée. Selles colorées. Foie augmenté de volume. Par la suite dyspepsie. Température se maintenant entre 39 et 40. Athrepsie. Décès à l'âge de 15 jours. Poids 2900 g.

R. PATRICK: Prématuré. Poids de naissance 2000 g. Subictère constaté à l'âge de 15 jours. Otite. Mauvais état général. A l'âge de 5 mois le subictère subsiste. Selles colorées, parfois dyspeptiques. Fièvre. Otite. Hépatosplénomégalie. Cirrhose. Bronchopneumonie. Hémoculture positive au E. Coli. Hypotrophie. Décès à l'âge de 5 mois ½ après une phase comateuse. Poids 3750 g.

D. ALAIN: Prématuré. Poids de naissance 2500 g. L'ictère est remarqué par la mère à l'âge de 18 jours. Selles normalement colorées. Admis à l'âge de 3 semaines. Mauvais état général. Poids 2300 g. Ictère net. Hypothermie. Foie dépassant de 1 travers de doigt le rebord costal. Pyélite à E. Coli. Dyspepsie résistant au traitement. Poids diminuant irrémédiablement. Athrepsie. L'ictère s'atténue à la phase terminale. Bronchopneumonie. Décès à l'âge de 5 semaines. Poids 1800 g.

Histologie du foie et discussion nosologique

La plupart des espaces porte sont dépourvus de canaux biliaires et parfois à l'examen du foie on ne voit pas du tout de canaux interlobulaires. On note communément une infiltration inflammatoire mais dans un nombre non négligeable de cas elle est absente. Pour nous cette réaction

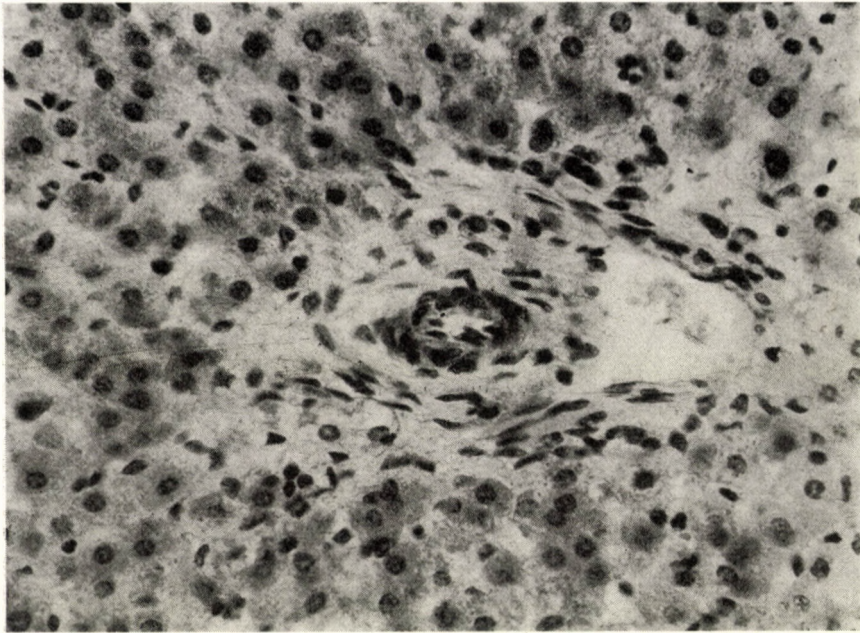


FIG. 1. Espace Porte dépourvu de canaux biliaires

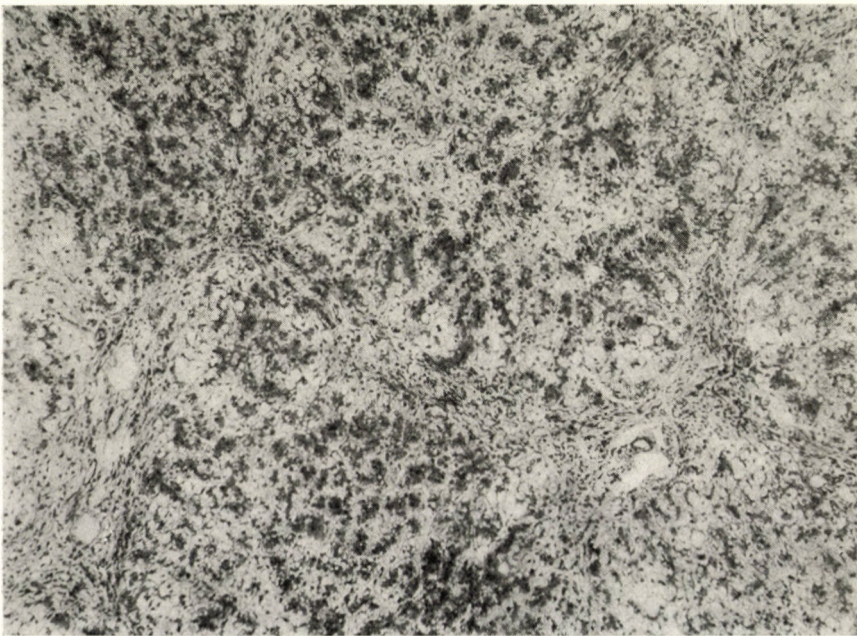


FIG. 2. Agénésie des voies biliaires intrahépatiques

inflammatoire est un phénomène contingent lié à la stase biliaire. Celle-ci est habituellement intense et essentiellement interlobulaire et intercellulaire. En général l'examen montre des signes d'hépatite subchronique modérément sclérogène. Chez trois de nos malades nous avons constaté des lésions de cirrhose constituée. Il s'agissait d'une cirrhose lisse insulaire périportale (Fig. 1 et 2).

Certains auteurs ont été amenés à la suite de MACMAHON à faire un rapprochement entre l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques et la cirrhose péricholangiolitique de MACMAHON et THANNHAUSER [30]. Sans entrer dans le détail de cette question nous allons rappeler les faits qui ont permis ce rapprochement.

En 1949, MACMAHON et THANNHAUSER [31] étudiant la cirrhose xanthomateuse d'ADDISON et GULL attirèrent l'attention sur des altérations des aires porte autour des canaux de HERING et des canaux interlobulaires. Ces altérations consistaient en infiltration collabante les canalicules et détruisant les canaux hépatiques. Les gros canaux biliaires étaient ouverts et vides, les canaux interlobulaires manquaient ou étaient difficiles à trouver. Les canaux de jonction étaient nombreux et allongés, les uns collabés, les autres dilatés remplis de bile. Les canaux ne contenaient pas de cellules inflammatoires; en raison de l'infiltration qui les entourait les auteurs parlèrent de péricholangiolite chronique. Celle-ci évolue vers la cirrhose, elle entraîne des modifications biologiques importantes à savoir

l'augmentation considérable du taux des phosphatases alcalines, des lipides et du cholestérol sanguin. Le sérum de ces malades n'est pas lactescent, le taux des graisses neutres n'est pas augmenté. MACMAHON appela la cirrhose xanthomateuse «xanthomatose biliaire péricholangiolitique acquise» [29].

En 1952 MACMAHON et THANNHAUSER [30] observent chez un enfant de 10 ans des agénésies des voies biliaires intrahépatiques qu'ils appellent «dysplasie congénitale des canaux interlobulaires mais aussi cirrhose acholangique congénitale ou xanthomatose biliaire acholangique congénitale». A l'examen histologique ils notent l'absence complète de canaux biliaires interlobulaires. Les canaux périlobulaires sont visibles, leurs cellules ont subi des modifications. La stase biliaire est minime, il s'y ajoute un degré variable d'infiltration cellulaire. Pour MACMAHON et THANNHAUSER deux lésions différentes du foie la dysplasie congénitale des canaux interlobulaires et la cirrhose dite xanthomateuse produisent des effets cliniques analogues, la seule différence concerne le taux des graisses neutres qui est pour eux normal dans la cirrhose xanthomateuse et élevé dans la dysplasie congénitale des canaux interlobulaires. Actuellement plusieurs auteurs sont d'avis que les lésions décrites par MACMAHON et THANNHAUSER dans la cirrhose xanthomateuse ne sont pas spécifiques. Celles que nous avons rencontrées dans l'agénésie des voies biliaires ne leur sont pas tout à fait comparables. Bien qu'il y ait des

analogies entre les deux maladies, nous pensons qu'il n'est ni justifié, ni heureux de les homologuer trop complètement et qu'il faut distinguer et non homologuer les destructions acquises des canaux biliaires de leur malformation congénitale.

Nous pensons pouvoir incriminer dans les cas que nous avons observés l'absence de développement des canaux intrahépatiques. Nous en trouvons les raisons dans la coexistence fréquente d'autres anomalies congénitales, dans l'association souvent notée dans la littérature de malformation des voies extrahépatiques, dans la discrétion parfois des infiltrations cellulaires, dans le fait enfin que les lésions ont été décelées chez certains enfants le jour de leur naissance ou lors des premières semaines de leur vie.

Il nous semble cependant vraisemblable qu'il existe chez l'enfant comme chez l'adulte des hépatites entraînant la disparition de certains canaux interlobulaires. Mais nous ne voyons pas de motif suffisant pour rapprocher ces faits de l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques que cette dernière soit totale ou presque totale.

Le tableau clinique lorsqu'il comporte: ictère, modification de la coloration des selles, hépatomégalie, xanthomatose, puis ultérieurement, cirrhose et en opposition avec une bilirubinémie modérée une forte hyperlipémie et hypercholestérolémie, une augmentation du taux des graisses neutres et de celui des phosphatases alcalines doit être évocateur et permettre d'envisager le diagnostic du vivant du malade.

Les modifications biologiques sont parfois importantes et ceci est un fait particulier, elles ne sont cependant pas absolument caractéristiques de l'état que nous étudions et parfois chez le nourrisson surtout elles peuvent manquer et en raison de la rapidité de l'évolution n'avoir pas le temps d'apparaître. Il en est de même de la xanthomatose.

Chez le nourrisson, la symptomatologie peut être discrète, peu expressive et nos observations montrent que le diagnostic peut être difficile. Il nous semble utile de soupçonner l'agénésie des voies biliaires intrahépatiques lorsque chez un jeune bébé d'élevage délicat présentant des infections et des dyspepsies à répétition on constate de l'ictère ou du subictère et une hépatomégalie modérée.

Le traitement de l'affection est peu actif. Les médications antiinfectieuses et diététiques lutteront contre les troubles digestifs et peut être aussi contre les altérations secondaires du foie. Certains auteurs ont essayé de faire baisser par le régime les taux des lipides et du cholestérol sanguins.

2. FIBROANGIOMATOSE BILLIAIRE

La maladie entrevue par STILL en 1898, puis par COUVELAIRE (1899) et BUNTING (1906) donna lieu entre 1906 et 1952 à la publication d'un certain nombre de cas (MACMAHON, NORRIS et TYSON, LANTERNIER, DUSTIN). Ce sont surtout les travaux de E. POTTER, D'AUVERT et GRUMBACH qui ont abouti à son identification de cet état qui était jadis englobé dans le syndrome de Banti.

ROSSO (1954), TORMENE (1954), PARKER (1956), BABER (1956), ABALLI (1957), KRAINER (1957), CAMPBELL (1958), MOZZICONAZZI, AUVERT et coll. (1958), IVEMARK (1959), LATHROP (1959), CHAPTAL (1960), SACREZ et coll. (1961) apportèrent d'intéressantes études qui complétèrent la description de la maladie, cependant le nombre des cas connus de cette affection est encore faible. A côté d'observations caractéristiques il existe dans la littérature des faits difficiles à classer (LEGER, BOQUIEN et coll. CAROLI, SOUPAULT et coll., BEAU et coll., HENNRICH). Certains ont été considérés par les auteurs qui les ont publiés comme représentant des maladies nouvelles.

D'assez nombreux cas familiaux sont connus proportionnellement au petit nombre d'observations relatées. Nous pouvons, à ce sujet, citer les deux frères étudiés par ABALLI, les trois enfants de la même famille dont deux soeurs jumelles auxquelles s'est intéressé CAMPBELL, les six frères et soeurs qu'a observés LATHROP, les deux enfants de la même famille dont l'histoire fut relatée par POTTER, le frère et la soeur étudiés par IVEMARK. Les malformations associées sont assez fréquentes dans cette affection. Des reins polykystiques sont trouvés chez de nombreux malades, les malformations des voies biliaires extrahépatiques sont parfois associées à la fibro-angiomatose biliaire. L'hydronéphrose a été signalée dans deux cas de PARKER et un de BABER. L'un des malades de LATHROP étant porteur de bec de lièvre avec fissure palatine; une

fente palatine et des malformations digitales furent trouvées chez un patient de PARKER et la polydactylie était remarquée chez l'enfant étudié par NORRIS et TYSON. Chez la fillette observée par BARON une malformation congénitale de l'iris fut notée.

Ces cas familiaux et la fréquence des malformations associées plaident en faveur de l'origine congénitale de l'affection. Il s'agit très probablement d'une anomalie de développement entrant dans le cadre de la maladie polykystique du foie.

Observations

N° 1.: L'enfant V. L. présenta le 10 octobre 1957 alors qu'elle était âgée de 8 ans une hématoméso qui la fit hospitaliser dans une clinique de Mulhouse. Depuis l'âge de 14 mois le médecin avait découvert chez cette fillette subictérique depuis la naissance une indiscutable hépatosplénomégalie (Fig. 3).

Le 14 octobre 1957 l'enfant est adressée à la Clinique Infantile de Strasbourg. Elle est très pâle, subictérique. Son foie dépasse de 3 travers de doigt le rebord costal, la rate est augmentée de volume et l'examen permet de constater l'existence d'une discrète ascite. L'auscultation du coeur fait découvrir un souffle systolique qui semble devoir être rapporté à l'anémie. Le développement de l'enfant est assez satisfaisant, son poids est normal, sa taille est de 4 cm inférieure à la normale. Parmi les différents examens pratiqués relevons les données suivantes: urée 0,42 g/litre, glycémie 1,01 g par litre, cholestérol 0,90 g/litre, protides totaux 49,7 g/litre (sérum 33 g, 4, globulines 16 g, 3), tests hépatiques normaux, crase sanguine peu perturbée, bilirubine directe 10 mg%, pas de bilirubine indirecte.

L'examen de sang donne les résultats suivants: Plaquette 170 000, hémoglobine 22%, globules rouges 1 120 000, globules

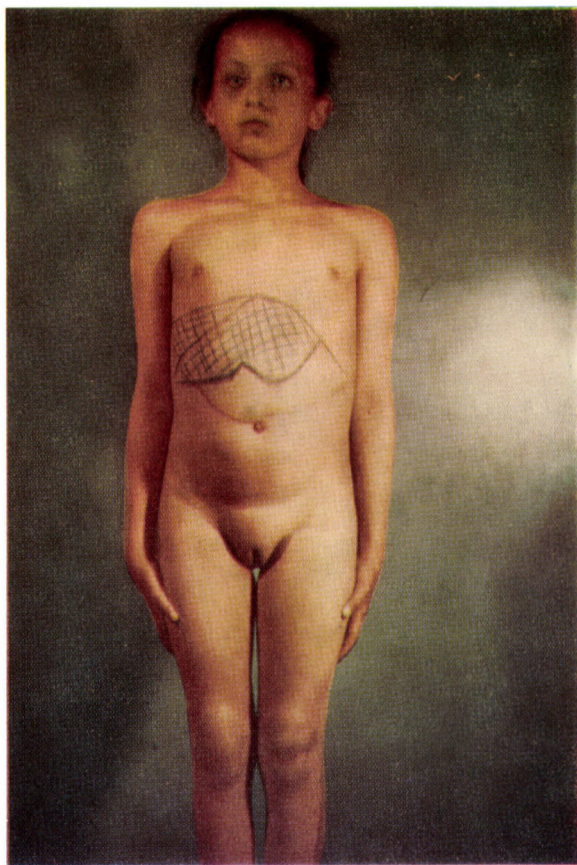


FIG. 3. Cirrhose biliaire Observation 1. — Aspect de la malade après l'opération

blancs 9 600, polynucléaires neutrophiles 80, polynucléaires éosinophiles 1, lymphocytes 19.

L'examen des urines révèle une albuminurie légère.

Le transit oesophagien fait suspecter l'existence de varices. La transit gastro-intestinal est normal.

L'urographie intraveineuse puis la pyélographie ascendante montrent des images

reins augmentés de volume, pression portale 300 mm d'eau.

La rate est extraite mais on renonce à pratiquer l'anastomose.

L'opération est bien supportée.

L'anastomose porto-cave est pratiquée en août 1961. Au cours de la période séparant la première de la seconde opération, nous avons revu la fillette à plusieurs reprises. L'anémie, le subictère, l'albuminurie

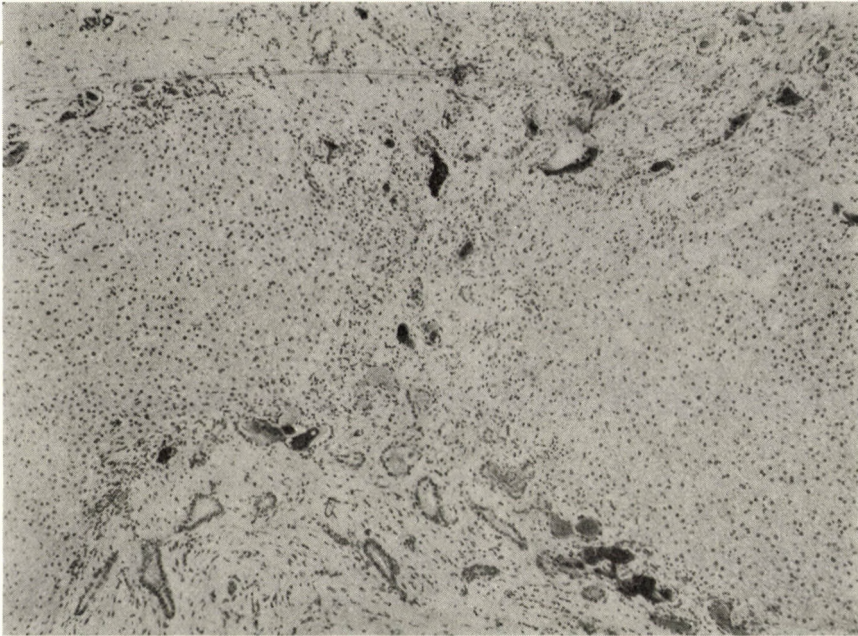


FIG. 4. Sclérose — Hypertrophie et multiplication des canaux biliaires — Cellules hépatiques normales

de reins polykystiques. L'excrétion rénale est satisfaisante. Les calices sont étirés et désorientés, certains d'entre eux présentent des irrégularités, l'image du hile est étalée. Ces symptômes font évoquer l'angiomatose des voies biliaires ce que confirmera l'examen histologique.

La splénoportographie visualise de grosses varicosités et un aspect de dérivation vers le territoire oesophagien.

Après de multiples transfusions l'enfant est confié au chirurgien le 19 novembre 1957. Opération: foie gros et dur, rate et

persistèrent. Le cholestérol sanguin atteint le taux de 2,80 g/litre. Celui des phosphatases 10,5 U.B. Test à la sueur Cl 61 méq. Ingestion de lipiodol: élimination de 26,5% par les urines.

Examen histologique du 3.12.1957.:

Rate : Fibrosplénie histologiquement banale mais relativement intense.

Ganglions lymphatiques : Irritation chronique banale.

Foie : Cirrhose avancée dans son évolution. Epaississement scléreux sous-glissonien avec travée sclérohyaline dense dif-

fusant en profondeur de la glande et découpant le parenchyme en îlots ou nodules irréguliers. Cette sclérose est modérément inflammatoire; elle est infiltrée de quelques trainées de lymphocytes. Il existe en plus des foyers inflammatoires plus actifs et de signification plus récente autour des canaux biliaires dilatés. Le parenchyme hépatique restant est subnormal, on note un peu d'atrophie par compression sur les bords des nodules mais pas de dégénérescence graisseuse ni d'autres dégénérescences (Fig. 4).

La lésion dominante est constituée par une multiplication des canaux biliaires intrahépatiques aussi bien dans le parenchyme restant que dans le tissu de sclérose. Ils sont tous bordés par un épithélium cylindrocubique typique et sont préexistants, naissant par exemple à partir de bourgeonnement du système excréto-biliaire intrahépatique. Ces canaux biliaires sont très fréquemment dilatés en transformation microkystique; la lumière est encombrée par une bile fortement colorée et concrétée. Il est parfaitement possible de trouver de petits kystes parfois cavernisés les uns dans les autres en dehors de toute fibrose en pleine travée hépatique non remaniée.

L'architecture de la lésion donne l'impression d'une malformation biliaire intrahépatique portant en tout premier lieu sur les canaux biliaires péri-lobulaires.

N° 2.: K. Béatrice née le 18.7.1961. Adressée à l'âge de 7 mois pour état fébrile, vomissements et selles diarrhéiques. L'enfant est malade depuis 15 jours.

Antécédents sans particularité. Poids de naissance 3 300 grs.

A l'admission: fillette pâle et abattue. Langue rôtie. Fontanelle peu déprimée. Pas de persistance du pli de la peau. Ni ictère, ni hémorragie. Poids 7 190 g, taille 72 cm.

Bruits cardiaques rapides bien frappés. Tension 160.

Abdomen souple. Foie ferme dépassant de 2 travers de doigt le rebord costal. Rate non palpable.

On sent à gauche une masse dure, non

douloureuse à surface irrégulière donnant le contact lombaire.

Urines: albuminurie en quantité notable. Ni sucre, ni acétone. Sédiments sp.

Hémoglobine 78. Globules rouges 4 190 000. Globules blancs 9 400. Polynucléaires neutrophiles 20. Monocytes 8. Lymphocytes 71. Plasmocytes 1.

Urée 0,75 g/litre. Glycémie 0,97 g/litre. Cl 4,32 g/litre. Na 3,12 g/litre. K 202 mg/litre — R. A. 52.8 vol%. Ca 75 mg/litre. P 49 mg/litre. Protides totaux 47 g/litre. Sérines 27,5 g/litre. Globulines 19,5 g/litre.

Electrophorèse: augmentation des alpha 1 et des alpha 2 globulines.

Diminution des γ globulines.

Cholestérol 0,75 g/litre.

Tests hépatiques normaux. Transaminases: SGOT 15 U. W, SGPT 15 U. W. Complexe prothrombinique normal. Cathécholamines urinaires: adrénaline 1,75 μ g/24 h., noradrénaline 8,75 mg/24 heures; acide méthoxymandélique 0,62 mg/24 heures.

Percuti négative. Coproculture E Coli 111B4. Le rétropneumopéritoine met en évidence un rein gauche volumineux aux contours bosselés. A droite on ne note pas d'ombre tumorale dépassant l'opacité du foie (l'urographie intraveineuse n'a pu être pratiquée en raison de la sensibilité de l'enfant à l'iode).

Le diagnostic de fibrioangiomatose biliaire est envisagé mais la biopsie du foie ne peut être pratiquée en raison de l'aggravation de l'état de l'enfant. Etat dysentérique, vomissements intenses. Amaigrissement progressif. Décès le 15.3.62. Poids 6 300 gr.

Diagnostic anatomique :

Les deux reins sont augmentés de volume pesant 150 gr et ont un aspect polykystique en éponge (Fig. 5).

Foie augmenté de volume pesant 280 gr. Cirrhose hépatique.

Histologie : De nombreux microkystes localisés sur les segments tubulaires parsemés le parenchyme.

On note de plus des signes de surinfection ascendante marquée (suppuration de certaines pyramides rénales).

Foie : Le parenchyme présente un aspect tout à fait particulier évoquant en tout premier lieu un processus d'hépatite subchronique nettement sclérogène en voie d'évolution. La fibrose reste relativement modérée mais est bien visible aux colorations trichromiques, elle est systématisée aux espaces périportaux sous forme insu-

Pancréas : Subnormal, en dehors de quelques bouchons muqueux dans certains canaux excréteurs qui ne sont cependant que moyennement dilatés. Légère fibrose interstitielle sans inflammation.

Symptomatologie

L'on s'accorde à décrire deux formes cliniques de l'affection, la forme

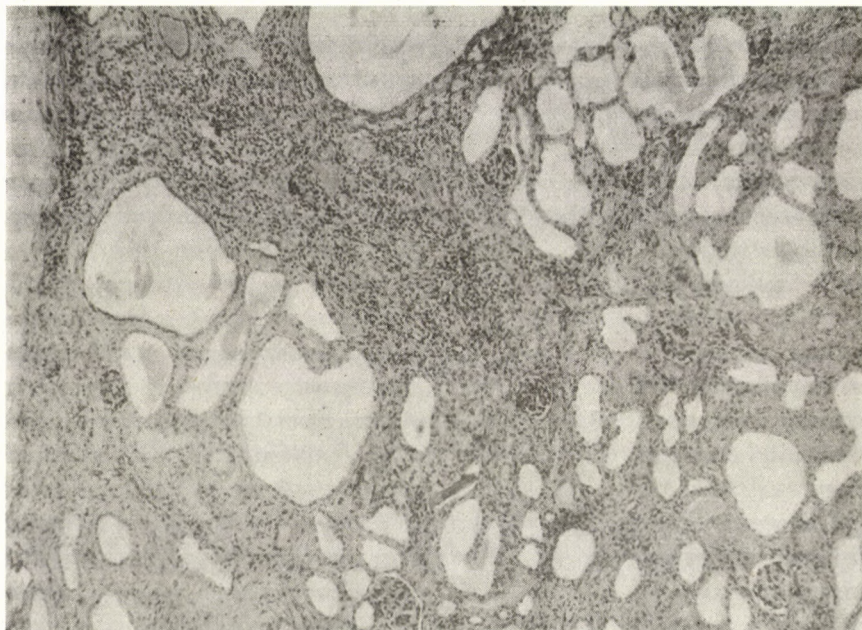


FIG. 5. Rein — Nombreux tubes largement dilatés — Glomérules normaux

laire ou assez souvent sous forme de fines bandes de collagène denses biveineuses reliant les espaces porte à l'espace centrolobulaire.

Les îlots de fibrose péri-portale sont le siège d'une multiplication des canaux biliaires d'assez grand calibre présentant parfois des dilatations microkystiques avec lumières encombrées par une substance mucoïde non colorée par la bile.

Le parenchyme restant est le siège d'une stéatose parcellaire relativement nette.

léthale ou néonatale et la forme de l'enfant et de l'adolescent bien que l'affection soit congénitale et que certaines de ses lésions existent dans tous les cas dès le début de la vie. En effet, parfois la maladie passe inaperçue au cours des premiers mois en raison de la discrétion ou de l'absence de ses manifestations, elle ne devient que tardivement évidente, c'est la forme de l'enfant ou de l'adolescent.

D'autres fois l'affection retient l'attention dès les premiers jours ou les premiers mois, elle est d'emblée grave et évolue vers la mort rapidement, c'est la forme néo-natale.

C'est la constatation de l'hépatomégalie qui marque en général le début de la forme de l'enfant et de l'adolescent. Le fonctionnement hépatique est longtemps satisfaisant mais chez certains malades on note du subictère. Ainsi que l'a fait remarquer AUVERT la symptomatologie se complète progressivement à mesure que l'enfant avance en âge. L'hépatomégalie s'associe au bout de quelques années parfois à la splénomégalie puis le syndrome d'hypertension portale se complète, des varices oesophagiennes se forment et donnent naissance à des hémorragies. Parfois la splénomégalie apparaît assez rapidement, nous rappellerons à ce sujet que chez l'une des fillettes dont nous avons rapporté l'observation, l'hépto- et la splénomégalie avaient été constatés à l'âge de 14 mois. Les hématomés ne se produisirent qu'à 8 ans. A cette époque les varices oesophagiennes étaient encore peu développées, la pression portale ne dépassait pas 30 cm. d'eau et la malade était au début des manifestations de l'hypertension portale.

Les varices oesophagiennes peuvent être décelées par oesophagoscopie, mais pour les mettre en évidence on emploie, en général, une bouillie barytée épaisse et on prend de multiples clichés en décubitus. Les varices se traduisent alors par des cordons ou par des images de bulles superposées.

Il est utile de pratiquer chez ces malades une splénoportographie trans-pariétale en introduisant par injection transcutanée un produit opaque dans la rate après avoir mesuré la pression intra-splénique. Celle-ci est à peu près la même que la pression portale qui atteint l'état normal de 10 à 15 cm d'eau et qui dans le syndrome d'hypertension portale s'élève à 40—45 cm d'eau. Cette injection permet d'avoir une bonne image du système veineux splénoportal et de préciser le diagnostic causal (thrombose splénique, malformation ou thrombose portale, cirrhose du foie). Elle permet aussi grâce à l'urographie que l'on pratiquera simultanément d'apprécier le fonctionnement et l'architecture du rein.

Dans certains cas (grands enfants) on pourra apprécier le ralentissement de la circulation portale grâce à l'épreuve olfactive à l'éther (injection dans le rectosigmoïde d'un peu d'éther) et mesure du temps séparant l'injection, celui-ci peut être doublé.

Le foie est dur, il peut devenir très gros, sa surface est parfois granitée. La rate est nettement augmentée de volume.

La polykystose rénale est parfois cliniquement décelable, elle fut rencontrée dans environ la moitié des cas publiés. Elle peut être latente et n'être découverte qu'à l'examen histologique. Le rein fonctionne longtemps de façon satisfaisante.

La constatation d'hépto- et de splénomégalie et d'hémorragies par varices oesophagiennes, évoque le diagnostic de cirrhose et d'hypertension portale.

La découverte chez le malade de reins polykystiques doit faire poser le diagnostic de fibroangiomatose biliaire qui sera vérifié par examen histologique du foie.

Le diagnostic de la fibroangiomatose biliaire est parfois extrêmement difficile, mais ainsi que nous venons de le rappeler, la symptomatologie peut être si significative qu'il s'impose à l'esprit.

D'autres organes peuvent contenir des kystes, à ce sujet il est bon de rappeler que l'atteinte pancréatique est possible, mais qu'elle n'a pas jusqu'à présent été fréquemment rencontrée dans cette forme clinique.

Le malade peut mourir brutalement à la suite d'hématémèses foudroyantes. Le plus souvent, l'enfant survit plusieurs années, la mort succédant ou à des hémorragies ou à l'insuffisance hépatique ou rénale.

La forme néo-natale n'entraîne pas toujours d'hypertension portale. L'affection se traduit essentiellement par de l'hépatomégalie (et les lésions histologiques du foie, sont celles que nous avons précédemment décrites), parfois accompagnée d'ictère auquel peut s'associer la splénomégalie, seule manifestation d'hypertension portale rencontrée dans cette forme clinique.

L'atteinte rénale est constante chez ces nourrissons. Parfois il s'agit de polykystose rénale évidente ou de dilatations kystiques de tubes et chez certains sujets de glomérules. Parfois bien que l'insuffisance rénale soit cliniquement caractérisée, les lésions du rein sont extrêmement discrètes et en particulier ne comportent pas de nettes lésions kystiques. Chez ces

malades les reins sont parfois gros, parfois petits.

Les lésions mises en évidence dans ces formes où il n'existe pas de nets kystes rénaux sont essentiellement de la fibrose de l'infiltration lymphocytaire et plasmocytaire, mais on peut rencontrer des ectasies, des tubules et des glomérules. Enfin, dans certaines observations, le parenchyme rénal est peu modifié. BABER ne décrit chez son patient que de l'hydronéphrose et de la calcification d'un tube. Bien que les lésions histologiques du rein soient complexes dans la forme néo-natale, la dominante semble être le développement de kystes qui parfois sont microscopiques et il y a analogie avec ce que l'on voit dans la forme du grand enfant et de l'adolescent.

La symptomatologie rénale n'a été étudiée que dans quelques observations de nourrissons atteints de l'affection. En effet, les enfants peuvent mourir très rapidement dans les premières heures de la vie et leur étude complète ne peut être pratiquée. Ceux qui ont survécu quelques mois n'ont pas toujours été observés complètement ni de la même façon.

Schématiquement, on peut dire que l'atteinte rénale peut se traduire par de l'albuminurie, de l'hyperazotémie et de l'acidose, des modifications des cléarances, de l'intermittente érythrocyturie.

Le cas de BABER qui est particulier à plusieurs points de vue, se traduisait par de la polyurie et de l'aminocidurie. Les urines contenant parfois des substances réductrices. Il existait chez ce malade du rachitisme vitamino-

résistant, l'élimination du calcium était augmentée, on notait de l'hypokaliémie et de l'acidose.

Dans la forme néo-natale de la maladie que nous décrivons l'atteinte rénale est sévère et entraîne rapidement la mort. Seuls les sujets chez lesquels l'atteinte rénale est discrète ou absente, atteignent la seconde enfance.

Des malformations congénitales sont là aussi parfois associées à la fibroangiomatose biliaire, des kystes ont pu être trouvés dans de nombreux organes de ces enfants et en particulier dans le pancréas. Mais il faut rappeler que les atteintes de cette glande sont plus souvent fibreuses que kystiques.

Les lésions hépatiques rencontrées dans la fibroangiomatose biliaire (quelle qu'en soit la forme clinique) sont constituées par la prolifération, la multiplication de canaux biliaires et leur enveloppement de tissu conjonctif. Il s'agit de véritables canaux biliaires de calibre irrégulier, les uns sont dilatés, parfois discrètement kystiques, les autres sont rétrécis écrasés par la sclérose. La réaction conjonctive entourant ces canaux biliaires semble avoir débuté en même temps que la transformation des canaux biliaires; elle est constituée de tissu collagène et ne comporte pas, en général, de réaction inflammatoire. Cependant, certains auteurs et nous-mêmes ont noté des infiltrations leucocytaires dans cette sclérose. Il est possible que des infections surajoutées modifient et complètent la sclérose qui à son début est vraisemblablement de

nature congénitale. Les bandes fibreuses sont épaisses, elles dissèquent les lobules hépatiques. En certains endroits où existe la prolifération biliaire, la sclérose peut faire défaut et l'on peut rencontrer des aspects voisins de complexe de MEYENBURG (microkystes à revêtement biliaire formant des lacunes siégeant dans le parenchyme hépatique et non dans des bandes fibreuses) que l'on retrouve toujours dans la véritable maladie polykystique du foie et que POTTER qualifie de microhamartome.

La sclérose enserre les vaisseaux sanguins et peut très bien expliquer l'hypertension portale, sans qu'il soit nécessaire de faire appel (en l'absence de preuves complètes) à des anomalies vasculaires. Cependant KRAINER, CAMPBELL à la suite de MACMAHON ont pensé que des altérations vasculaires devaient être à l'origine partiellement tout au moins de l'hypertension portale. KRAINER et aussi CAMPBELL ont signalé avoir observé dans certains cas la diminution du calibre de veines, mais ils ne semblent pas avoir vu de véritables anomalies artérielles ou veineuses. La fibrose dans cette conception serait un facteur additionnel accentuant l'hypertension portale d'origine vasculaire. Dans la fibroangiomatose biliaire, le parenchyme hépatique reste longtemps normal et fonctionne de façon satisfaisante. Parmi les auteurs qui se sont occupés de cette question, certains considèrent que le foie de ces malades ne devient pas véritablement cirrhotique. Cependant, le terme de cirrhose est employé assez souvent. BABER parle

de véritable cirrhose avec d'importantes lésions hépatiques. Dans nos cas, il s'agissait déjà de cirrhose.

Le pronostic de la maladie est difficile à fixer de façon absolue dans la forme de l'enfant et de l'adolescent qui est d'évolution lente. Il est, par contre, très mauvais à brève échéance dans la forme néonatale où le traitement est peu efficace. Le danger essentiel dans la forme de l'enfant et de l'adolescent est pendant une période tout au moins l'hypertension portale et ses hémorragies. Les hématomés ne sont pas en rapport direct avec l'importance des varices oesophagiennes. Chez certains, d'importantes varices n'ont pas encore saigné, alors que chez d'autres ayant déjà eu des hématomés, l'examen radiologique ne peut mettre en évidence de varices. Il faut bien admettre dans ce cas, comme le fait AUVERT, qu'il s'est agi d'un suintement de la muqueuse.

Discussion nosologique

La fibroangiomatose biliaire est considérée par certains comme une affection bien individualisée, alors que pour d'autres, elle n'est qu'une variété de maladie polykystique. Il est impossible actuellement de trancher cette question, LAMY est d'avis que la plupart des cas publiés sous les noms de fibroadénomatose biliaire, de fibroangiomatose biliaire, de dilatations kystiques congénitales, de dysgénésie complexe des voies biliaires intra-hépatiques appartiennent en réalité à la maladie polykystique hépatorénale.

Nous pensons que les différents tableaux anatomocliniques peuvent rentrer dans un cadre de maladie polykystique à condition de l'élargir considérablement car il faut bien reconnaître que leurs manifestations cliniques sont très différentes «du foie énorme silencieux et durable» de notre maître FIESSINGER. Il n'est pas prouvé que ces différentes formations kystiques répondent à la même étiologie car nous connaissons déjà au moins une affection bien déterminée, la mucoviscidose capable de donner des lésions semblables à celle que nous venons d'étudier et jusqu'à preuve du contraire il nous semble justifié de considérer la fibroangiomatose biliaire comme représentant un groupement d'affections particulières bien qu'on puisse les faire entrer dans le cadre très élargi de la maladie polykystique.

Le diagnostic fera discuter suivant le cas les différentes cirrhoses de l'enfant, les hépatomégalias avec syndrome d'hypertension portale, les insuffisances rénales. Nous ne pouvons envisager toutes ces éventualités mais la cirrhose de la mucoviscidose nous retiendra. Bien qu'il y ait entre ces deux affections des points communs le diagnostic différentiel est possible. Dans la cirrhose de la mucoviscidose dont la fréquence varie beaucoup suivant les auteurs, mais qui somme toute est assez rare, l'hypertension portale est peu fréquente et elle est tardive. Elle survient dans le contexte si expressif de la mucoviscidose. La biopsie montre de la stéatose des cellules hépatiques, des réactions inflammatoires importantes, de la stase biliaire

ou muqueuse dans les canaux. Néanmoins, il est prudent afin d'éviter l'erreur de pratiquer un test à la sueur et une épreuve d'iodurie lorsque le diagnostic ne peut être fait avec sûreté autrement.

Traitement

Les hémorragies seront traitées par des transfusions de volume proportionnel à celui des pertes de sang. Ces hémorragies tarissent en général rapidement mais on pourra parfois se servir avec profit de solution de thrombine et d'éponges de fibrine.

Lorsque l'hémorragie dure, il est indiqué d'essayer de tamponner les varices par la sonde à double ballonnet. Les ballonets seront enlevés dès que possible et de toute façon dégonflés toutes les six heures, quitte à les regonfler en cas d'hémorragie persistante. Cette technique a pour but d'éviter la nécrose de la muqueuse. En général, l'hémostase est obtenue en 12 à 24 heures. Si cette thérapeutique demeure inefficace, il vaut mieux pratiquer une anastomose porto-cave d'urgence plutôt que d'essayer de suturer les paquets variqueux. La splénectomie isolée n'a aucun intérêt, elle empêche pour l'avenir la réalisation de l'anastomose spléno-rénale.

L'opération la plus recommandable est l'anastomose veineuse spléno-rénale immédiatement après la splénectomie. Elle consiste en une implantation termino-latérale de la veine splénique dans la veine rénale gauche. Elle ne peut être pratiquée qu'à con-

dition d'existence du rein gauche et de bon fonctionnement du rein droit (nécessité de l'urographie intraveineuse préalable). Elle n'est possible que lorsque la veine splénique est de calibre suffisant (d'au moins 8 à 10 mm). En général cette opération ne peut être faite que chez des enfants de plus de 8 ans. Lorsque la veine splénique (visualisée par spléno-graphie) est trop frêle pour permettre l'anastomose spléno-rénale on peut attendre ce qui est dangereux, car on court le risque de voir se produire une hémorragie cataclysmique entraînant rapidement la mort ou faire une anastomose cavo-mésentérique, c'est à dire une implantation de la veine cave inférieure dans la veine mésentérique supérieure. Après anastomose spléno-rénale, la veine rénale aspire le sang portal (d'origine intestinale-gastrique et oesophagienne) et renverse le courant sanguin dans la veine splénique. Ces anastomoses peuvent donner naissance à certains accidents nerveux. Ceux-ci sont surtout à craindre lorsqu'on a réalisé une anastomose porto-cave; ils sont rares en cas de spléno-rénale. Ils sont du au passage dans la circulation de produits d'absorption intestinale qui n'ont pas été transformés par le foie.

Les opérations de dérivation permettant de diminuer ou même d'annuler le danger d'hémorragies pourraient être considérées comme radicales, et dans cette manière de voir, le pronostic serait bon dans les formes cliniques ou ces anastomoses doivent et peuvent être réalisées. En réalité les opérations de dérivations sont déli-

catés, elles ne s'attaquent qu'à un aspect de la maladie, elles ne réussissent pas toujours bien, le malade peut continuer à saigner. Elles ne sont pas à la portée de tout le monde et doivent encore être faites dans des services spécialisés.

Le pronostic ne dépend pas uniquement de la réussite de l'opération, car celle-ci ne peut guérir définitivement le malade. Le foie peut rester volumineux et pathologique et d'autre

part son fonctionnement est susceptible de devenir très défectueux comme le démontre un cas d'AUVERT opéré avec succès depuis plusieurs années. De plus, l'insuffisance rénale est à craindre.

Dans la forme du nourrisson, la thérapeutique est peu puissante. On s'efforcera en cas de nécessité de rétablir les constantes biologiques perturbées et l'on traitera le plus radicalement possible les infections.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABALLI, A. J., PALACIO, A. G., TORROELLA, E. Jr., AGUIRRE, F., BONA-GEIO, I., PRENDES: Fibrosis congenita del hígado y enfermedad poliquística. *Rev. cuba. Pédiat.* **29**, 505 (1957).
2. AHRENS, E. H., JR., PAYNE, M. A., KUNKEL, H. G., EISENMENGER, W. J., BLONDHEIM, H. S.: Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* **29**, 299 (1950).
3. AHRENS, E. H., JR., HARRIS, R. C., MACMAHON, H. E.: Atresia of the Intrahepatic Bile Ducts. *Pediatrics* **8**, 628 (1951).
4. AUVERT, J.: Les cirrhosis de l'enfant avec hypertension portale. Analyse de cinq cas, dont quatre traités par dérivation spléno-rénale. *Rev. int. Hépat.* **8**, 1243 (1955).
5. BABER, M. D.: A Case of Congenital Cirrhosis of the Liver with Renal Tubular Defects akin to those in the Fanconi Syndrome. *Arch. Dis. Childh.* **31**, 335 (1956).
6. BARON, M.: La fibroadénomatose biliaire avec hypertension portale à propos d'une observation. Thèse, Paris (1960).
7. BEAU, A., PRÉVOT, J., MANCIAUX, M., GUERCI, O.: Un nouveau cas de malformation polykystique congénitale des voies biliaires. *J. Chir. (Paris)* **80**, 442 (1960).
8. BILLUART, J.: L'agénésie des voies biliaires intrahépatique (A propos de 7 observations) Thèse, Strasbourg (1961).
9. BOQUIEN, Y., LÉGER, L., GUYET, P.: Deux cas de dilatation congénitale des canaux biliaires intrahépatiques associés à une cirrhose du foie et à des malformations diverses. *Rev. méd. chir. Mal. Foie* **33**, 73 (1958).
10. CAMPBELL, G. S., BICK, H. D., PAULSEN, E. P., LOBER, P. H., WATSON, C. J., VARCO, R. L.: Bleeding Esophageal Varices with Polycystic Liver. *New Engl. J. Med.* **259**, 904 (1958).
11. CAROLI, J., SOUPAULT, A., KOSKOWSKI, J., PLOCHER, L., PARADOWSKA (Mme): La dilatation polikystique congénitale des voies biliaires intra-hépatiques. *Sem. Hôp. Paris* **37**, 488 (1958).
12. COUVELAIRE, R.: Sur la dégénérescence kystique congénitale des organes glandulaires, en particulier du rein et du foie. *Ann. Gynec. Obstét.* **453** (1899).
13. DAHL-IVERSEN, E., GORMSEN, H.: Sur l'occlusion congénitale des voies biliaires. *Acta Chir. scand.* **89**, 333 (1943).
14. DOOBS, R. H.: Xanthomatosis. *Proc. roy. Soc. Med.* **42**, 86 (1949).
15. DUSTIN, P., JR.: Anatomie pathologique du syndrome de Banti. *Acta gastroent. belg.* **15**, 313 (1952).
16. FEER, E.: Ein Fall von Situs inversus mit Mangel der großen Gallenwege. *Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk.* **20**, 148 (1939).
17. FIESSINGER, N., MERKLEN, F. I.: Cirrhose icteropigmentaire xanthomateuse. *Bull. Hém. Soc. méd. Hôp. Paris* **18**, 508 (1939).
18. FINLAYSON, A.: Congenital Obliteration of Bile Ducts in a Child who Lived Three Years and 3 Months. *Arch. Dis. Childh.* **12**, 153 (1937).
19. FROELICH, A. L., HENDRYCKY, A.: Le mécanisme de l'altération du métabolisme des lipides de la cholestase. *Arch. Mal. Appar. dig.* **965** (1958).

20. GRUMBACH, R., BOURILLON, J., AUVERT, J.: Maladie fibrokystique du foie avec hypertension portale chez l'enfant. *Arch. Anat. path.* **30**, 74 (1954).
21. HARRIS, K. C., ANDERSEN, A. H.: Intrahepatic Bile Duct Atresia. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 171 (1960).
22. HENNRICH, G.: Der Pfortaderhochdruck als hämodynamische Fehlleistung und seine Behandlung im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **162**, 7 (1960).
23. HESCHL, A.: Vollständiger Defekt der Gallenwege beobachtet an einem 7 Monate alten verstorbenen weiblichen Kinde. *Wien. med. Wschr.* **15**, 493 (1865).
24. IVEMARK, B. L., OLDFELT, V., ZETTERSTRÖM, R.: Familiar Dysplasia of Kidneys, Liver and Pancreas. A Probably Genetically Determined Syndrome. *Acta paediat. (Uppsala)* **48**, 1 (1959).
25. KRAINER, L.: Intrahepatic Bile Duct Malformation Associated with Portal Hypertension. *Gastroenterology* **33**, 265 (1957).
26. LANTERNIER, J.: L'hypertension portale dans le syndrome de Banti. Thèse, Lyon (1951).
27. LATHROP, D. B.: Cystic Disease of the Liver and Kidney. *Pediatrics* **24**, 215 (1959).
28. LÉGER, L., BOQUIEN, Y., KERNEIS, J. P., GUYET, P., HAUTEFUILLE, P.: Dysgénésie congénitale complexe des voies biliaires intra-hépatique au cours des cirrhoses juvéniles avec hypertension portale. *Press méd.* **66**, 1147 (1958).
29. MACMAHON, H. E.: Biliary Xanthomatosis. *Amer. J. Path.* **24**, 257 (1948).
30. MACMAHON, H. E., THANNHAUSER, S. J.: Xanthomatotic Cirrhosis. *Ann. intern. Med.* **30**, 121 (1949).
31. MACMAHON, H. E., THANNHAUSER, S. J., MACLAUDRES, J. E.: Congenital Dysplasia of the Intrahepatic Bile Ducts with Extensive Skin Xanthoma: *Gastroenterology* **21**, 488 (1952).
32. MOZZICONAZZI, P., AUVERT, J., ATTAL C., GIRARD, F., HABIB, E., TRUNG P. H.: Maladie fibrokystique du foie avec hypertension portale. *Arch. franç. Pédiat.* **15**, 1269 (1958).
33. NORRIS, R. F., TYSON, R. M.: The Pathogenesis of Polycystic Liver. *Amer. J. Path.* **23**, 201 (1947).
34. PARKER, R. G. F.: Fibrosis of the Liver as a Congenital Anomaly. *J. Path. Bact.* **71**, 359 (1956).
35. PAUL, S.: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von kongenitalem Gallenwegverschluss. *Z. Kinderheilk.* **34**, 216 (1923).
36. POTTER, E. L.: Pathology of the Fetus and the Newborn. Year Book Publ. Chicago (1952) p. 336.
37. ROSENTHAL, I. M., SPELLBERG, M. A., MACGREW, E. A., ROSENFELD, I. H.: Absence of Interlobular Bile Ducts. *Amer. J. Dis. Child.* **10**, 228 (1961).
38. ROSSO, C.: Una particolare alterazione epatica, la fibroadenose biliare. *Arch. ital. Pat.* **28**, 189 (1954).
39. SACREZ, R., FRUHLING, L., BILLUART, J., LEVY, J. M., WILLARD, D.: L'agénésie des voies biliaires intrahépatiques. *Pédiatrie* **17**, 25 (1962).
40. SACREZ, R., FRUHLING, L., WILLARD, D., KURTZMANN, G., MACKEN, H., WAGNER, R.: Fibroangiomasose biliaire avec hypertension portale et rein polykystique chez une fillette de 8 ans. *Arch. franç. Pédiat.* **18**, 653 (1961).
41. SASS KORTSÁK, E., BOWDEN, O. H., BROWN, R. J. K.: Congenital Intrahepatic Biliary Atresia. *Pediatrics* **17**, 383 (1956).
42. SWEET, L. K.: Congenital Malformation of Bile Ducts. Report of Three Cases in One Family. *J. Pediat.* **1**, 496 (1932).
43. TORMENE, A.: Contributo allo studio della malattia cistica epato-renale. *Riv. Anat. pat.* **9**, 139 (1954).
44. VIGHOLT, W. Ö.: Angeborener Verschluss der außerhalb der Leber gelegenen Gallenwege. *Acta obstet. gynec. scand.* **7**, 146 (1928).

PROF. R. SACREZ

Clinique de Pédiatrie et Puériculture
Strasbourg, France