Prise en charge nutritionnelle des syndromes cholestatiques chez l'enfant

Piotr Socha

Service de Gastro-entérologie, Hépatologie et Immunologie, The Children's Memorial Health Institute, Varsovie, Pologne

Mots-clés

Hépatopathie · Vitamines liposolubles · Vitamine E · Malnutrition · Nutrition entérale · Nutrition parentérale · Insuffisance hépatique

Résumé

Une hépatopathie cholestatique expose à un risque sévère de malnutrition, en particulier protéino-énergétique avec des carences nutritionnelles spécifiques. L'état nutritionnel peut être évalué sur la base de mesures anthropométriques, qui peuvent être trompeuses en cas de présence d'ascite et d'œdèmes périphériques. Les mesures biochimiques du statut des vitamines liposolubles sont importantes afin d'évaluer les besoins. Sur la base de l'évaluation du statut nutritionnel, un traitement nutritionnel doit être planifié selon un calendrier bien défini. Le principe fondamental de la prise en charge nutritionnelle est de corriger le statut nutritionnel et de réduire le risque de carence en nutriments. Les enfants atteints de cholestase nécessitent habituellement un apport énergétique supplémentaire qui peut être obtenu en accroissant la densité énergétique des aliments ou en ajoutant des polymères de glucose et des lipides. La croissance de rattrapage nécessite habituellement une augmentation des apports protéiques. Une supplémentation en vitamines liposolubles mérite une attention particulière car il n'est pas facile de corriger un statut médiocre en vitamine E. L'administration parentérale de vitamine K est nécessaire chez certains enfants. Jusqu'à récemment, une vitamine E

hydrosoluble (succinate de d- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000) administrée par voie orale était utilisée avec un effet thérapeutique satisfaisant. Alors que l'hépatopathie progresse vers une insuffisance hépatique dans de nombreuses maladies cholestatiques, le traitement nutritionnel peut souvent être considéré comme un relais dans l'attente d'une transplantation hépatique afin d'améliorer le pronostic. De ce fait, un soutien nutritionnel intensif est justifié dans les hépatopathies sévères et comprend habituellement une alimentation nocturne par sonde nasogastrique ou même une nutrition parentérale.

Copyright © 2009 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Les besoins en nutriments spécifiques des nourrissons et enfants en bonne santé sont largement discutés et les recommandations sont actualisées à intervalles de quelques années. Il existe encore de nombreuses controverses quant à certains nutriments. La supplémentation en vitamine K au cours de la première année de la vie a été récemment l'objet de débats. Ijland et coll. [1] ont remis en question la sécurité d'emploi d'une supplémentation orale en vitamine K à la dose quotidienne de 25 μ g dans une population en bonne santé, car des saignements sont survenus chez 6 nourrissons allaités au sein dans la population étudiée. Apparemment, cinq de ces 6 nourrissons étaient cholestatiques en raison d'une atrésie des voies

biliaires. Ainsi, la cholestase a induit le risque de carence en vitamine K et ces résultats ne soulignent pas nécessairement la nécessité d'une modification des recommandations pour le nourrisson en bonne santé. Il faut savoir que ces recommandations ne s'appliquent pas à la cholestase, qui correspond à un groupe spécifique à risque. Une hépatopathie cholestatique doit être reconnue précocement et un traitement spécifique doit être instauré dès que possible. De nombreux cas d'hépatopathie cholestatique progressent vers une insuffisance hépatique et nécessitent une transplantation hépatique. Le traitement nutritionnel semble être une des priorités et peut être considéré comme un «relais» dans l'attente d'une transplantation hépatique. Le statut nutritionnel est un important facteur pronostique et les enfants chez lesquels ce statut est parmi les meilleurs sont exposés à moins de complications, et leur mortalité est plus basse après une transplantation hépatique [2]. Pour cette raison, nous avons récemment conçu et publié des recommandations sur la nutrition des nourrissons atteints d'hépatopathie cholestatique [3].

Nous avons presque oublié les maladies liées à des carences spécifiques en nutriments. Samonte et coll. [4] ont récemment décrit le cas d'une jeune fille qui avait subi une transplantation hépatique et avait de longs antécédents de complications sous forme d'insuffisance rénale au stade terminal et d'insuffisance hépatique. Elle a présenté les signes buccaux classiques de scorbut qui ont été confondus avec des manifestations de toxicité de la ciclosporine, des troubles cutanés évoquant une vascularite et des douleurs osseuses considérées comme liées à une ostéodystrophie rénale ou à une ostéoporose induite par les corticoides. Il est apparu finalement que les troubles étaient dus à une carence en vitamine C. Dans l'éditorial rédigé à l'occasion de cette publication, nous indiquons qu'il existe encore des situations où l'on peut diagnostiquer des maladies classiques dues à une carence nutritionnelle spécifique [5]. Une hépatopathie sévère avec cholestase est un très bon exemple de ces problèmes nutritionnels.

Dans le présent chapitre, nous présenterons et discuterons les causes de malnutrition, les besoins en nutriments spécifiques et l'approche nutritionnelle de l'enfant atteint d'hépatopathie cholestatique.

Causes de malnutrition

La diminution du débit biliaire aboutissant à une réduction de la concentration intraluminaire des acides biliaires semble être le mécanisme physiopathologique ma-

jeur responsable d'une malnutrition. Une cholestase aboutit à une diminution significative de l'absorption des lipides, l'utilisation des triglycérides à longue chaîne nécessitant la présence d'acides biliaires. Les lipides contribuent significativement à l'énergie ingérée et leur malabsorption peut être à l'origine d'une négativation du bilan énergétique. Des besoins élevés en autres nutriments tels les protéines et les glucides sont également documentés. De nombreuses études ont montré que l'absorption et l'utilisation des lipides et des vitamines liposolubles était un processus comportant plusieurs stades: dispersion dans une émulsion lipidique, solubilisation dans des micelles mixtes de sels biliaires, mouvement à travers la couche hydrique non brassée adjacente aux microvillosités, captage par les cellules de la muqueuse intestinale, incorporation dans les chylomicrons et sécrétion dans la lymphe. L'absorption de certaines vitamines peut être sévèrement réduite en cas de cholestase, par exemple celle de la vitamine E ou du β -carotène. D'autres vitamines sont mieux utilisées et une supplémentation à forte dose peut efficacement compenser une absorption médiocre. Il existe plusieurs autres indicateurs de risque de carence qu'il est nécessaire d'évaluer: faibles apports caloriques, alimentation déséquilibrée avec faible consommation de lipides et de légumes, accroissement du statut oxydatif dû à des infections récidivantes et à certaines autres affections chroniques compliquant une hépatopathie. Une attention particulière est nécessaire pour ces groupes à haut risque.

Un accroissement des dépenses énergétiques a été également documenté dans la cholestase et peut aller jusqu'à 40% ou plus en fonction du poids corporel en cas de malnutrition, mais il est normal s'il est calculé en fonction de l'âge [6, 7]. Une anorexie est un problème fréquent dans les hépatopathies avancées et peut être imputée à une organomégalie ou à une ascite. Une hypertension portale avec formation spontanée d'une dérivation peut exercer des effets centraux dus à des toxines non identifiées. D'importantes hormones de croissance, par exemple le facteur insulinaire de croissance de type 1 (IGF₁) et ses protéines de liaison, sont produites par le foie en réponse à l'hormone de croissance circulante, et une cholestase en association à une hypertension portale peuvent donc aboutir à une réponse anormale de l'axe de l'IGF₁. Une hyperalimentation peut ne pas corriger ces anomalies [8].

Pouvons-nous appliquer une approche standard à toutes les affections cholestatiques?

En règle générale, une cholestase sévère progressant vers une hépatopathie au stade terminal est à l'origine d'une malabsorption significative et nécessite une prise en charge nutritionnelle intensive. Il est pourtant difficile de décrire une approche standard. Habituellement, l'inscription sur une liste d'attente pour transplantation hépatique est l'indication d'un traitement nutritionnel mené selon des protocoles normalisés. Certaines affections cholestatiques progressent cependant lentement vers l'insuffisance hépatique ou peuvent ne pas nécessiter une transplantation hépatique. Une cholestase intra-hépatique familiale progressive (CIFP) peut être traitée par une intervention chirurgicale (dérivation biliaire partielle). Ce traitement peut arrêter la progression des lésions hépatiques, mais ne corrige pas une malabsorption de vitamines ou du β -carotène. Cette affection nécessite donc une attention nutritionnelle particulière, car les taux de vitamine E sont extrêmement bas chez ces patients et ne sont pas directement liés au degré de cholestase. Dans cette maladie, une stéatorrhée sévère est souvent présente et n'est pas liée à une insuffisance pancréatique [9]. Une supplémentation en vitamine E s'impose également chez les enfants opérés en raison d'une atresie des voies biliaires, mais elle varie avec le degré de la cholestase.

Un autre problème métabolique discuté dans la cholestase est la cholestérolémie élevée observée dans le syndrome d'Alagille. Certains centres d'hépatologie utilisent uniquement un régime pauvre en cholestérol afin de traiter cette anomalie, et d'autres administrent un traitement pharmacologique afin de diminuer la cholestérolémie. La récente publication d'une étude ayant comparé l'épaisseur intima-média à titre d'indicateur d'athérogenèse chez des patients atteints de CIFP (présentant une cholestérolémie basse) et un syndrome d'Alagille montre que les patients atteints de CIFP sont exposés à un risque plus élevé d'affections cardiovasculaires dues à une athérosclérose. L'épaisseur intima-média et la rigidité pariétale sont accrues chez les patients atteints de CIFP mais non chez ceux présentant un syndrome d'Alagille. Le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité et les lipoprotéines X sont nettement augmentés chez les patients atteints de syndrome d'Alagille, tandis qu'un accroissement des triglycérides et une diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité sont surtout observés chez ceux présentant une CIFP [10]. De ce fait, une approche nutritionnelle ne doit pas principalement

En ligne, la figure est disponible en couleur

Fig. 1. Petite taille – fille de 14 ans atteinte de CIFP.

viser à la diminution de la cholestérolémie dans le syndrome d'Alagille.

L'évaluation du statut nutritionnel peut également être à l'origine de certains problèmes. Une petite taille est une caractéristique typique de la CIFP et ne peut être corrigée par un soutien nutritionnel. C'est pourquoi la taille n'est pas un bon indicateur du statut nutritionnel dans la CIFP (fig. 1).

Diagnostic des carences nutritionnelles

Une malnutrition protéino-énergétique peut être facilement reconnue si un soutien nutritionnel spécifique n'a pas été introduit dès le début de l'apparition de la cholestase. L'enfant peut présenter des membres grêles et un abdomen proéminent. Le poids corporel n'est pas considéré comme un bon indicateur du statut nutritionnel, car il est influencé par des anomalies du bilan liquidien [11, 12]. Toutefois, si une ascite est efficacement traitée par un

Tableau 1. Suivi de carences – vitamines et minéraux

Élément nutritionnel	Signes cliniques de carence	Signes de toxicité	Surveillance biochimique
Vitamine A	Habituellement non observés – peau sèche, xérophtalmie et cécité nocturne	Fibrose hépatique, hypercalcémie, hypertension intracrânienne bénigne et lésions osseuses douloureuses	Rétinol sérique/RBP $\geq 0,8$ Rétinol sérique 250–800 ng/ml
Vitamine D	Ostéopénie, fractures osseuses, modifications métaphysaires, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypotonie musculaire et rachitisme	Hypercalcémie et hypertension intracrânienne bénigne	Taux sérique de 25-OH-D > 25 ng/ml
Vitamine E	Neuropathie, œdème, anémie, lésions cutanées	Non documentés chez les enfants cholestatiques; des doses extrêmement élevées peuvent affecter le chimiotactisme des neutrophiles et la carboxylation des protéines dépendant de la vitamine K; sécurité d'emploi de la supplémentation remise en question chez des adultes en raison d'un accroissement du risque cardiovasculaire	Vitamine E/lipides totaux $\geq 0,6$ mg/g α -tocophérol sérique 3,8–16 mg/l
Vitamine K	Hémorragie	Non documentés	Temps de prothrombine PIVKA II < 3 ng/ml
Vitamines hydrosolubles	Ne surviennent habituellement pas; une anémie peut être liée à une carence en acide folique et vitamine B6, une neuropathie à une carence en vitamine B1 et B12 et un scorbut à une carence en vitamine C	Non observés aux doses normales	Habituellement non effectuée; le statut de la vitamine C peut être suivi dans des groupes spécifiques à haut risque
Fer	Anémie, modification des comportements	La ferritinémie, la sidérémie et l'hémoglobinémie ne sont pas très fiables	
Minéraux: calcium, sélénium, zinc, phosphates	Ostéoporose, ostéopénie, fractures osseuses, retard de croissance, lésions cutanées, anorexie, neutropénie	Non observés aux doses normales; le sélénium à forte dose peut être toxique	Calcémie et calciurie/ créatininurie à titre d'examen de routine, taux sérique de sélénium et de zinc dans des laboratoires sélectionnés
RBP = Protéine liant le rétinol.			

traitement diurétique, les modifications du poids corporel peuvent être utilisées pour l'évaluation du statut nutritionnel. D'autres paramètres anthropométriques peuvent être employés afin d'évaluer ce statut, par exemple la circonférence au milieu du bras et l'épaisseur du pli cutané au triceps. La taille peut être affectée si la malnutrition est prolongée. C'est pourquoi l'évaluation du statut nutritionnel peut être compliquée, et il faut également prendre en compte l'hépatopathie considérée.

Des déficits spécifiques en nutriments peuvent ne pas être facilement reconnus et doivent être prévenus dès que

possible. Des manifestations cliniques de déficit en nutriments s'observent encore pourtant en pratique clinique, et le scorbut ou des hémorragies ne sont que des exemples. C'est pourquoi il est extrêmement important de détecter très précocement tout signe de malnutrition. Comme souligné dans les recommandations, tous les enfants atteints d'hépatopathie cholestatique doivent faire l'objet d'un bilan nutritionnel complet avec un plan d'intervention et de suivi consigné dans leur dossier médical [3]. Les apports en énergie, protéines, glucides et lipides ainsi que les suppléments vitaminiques doivent être notés. Un dié-

téticien doit intervenir dans l'évaluation et la planification nutritionnelle. Un suivi diététique attentif peut toutefois ne pas être encore suffisant pour éviter une malnutrition et des modifications significatives de la composition corporelle. Certaines carences peuvent ne pas accompagner une malnutrition protéino-énergétique et ne peuvent être précocement détectées que par des mesures biochimiques. Les questions suivantes se posent alors: Les vitamines liposolubles doivent-elle être évaluées chez les patients du groupe à haut risque? Deuxièmement, faut-il systématiquement prescrire une supplémentation en vitamines et une augmentation des apports énergétiques chez ces patients à haut risque? La réponse à la première question est positive. Nous pouvons décrire avec précision des groupes à haut risque où une évaluation périodique du statut vitaminique pourrait être bénéfique en termes de diagnostic précoce d'une carence. La réponse à la seconde question est plus difficile. La supplémentation en vitamines K et E est considérée comme sûre, mais, dans certaines circonstances, un excès de vitamines A et D peut être nocif et à l'origine de complications sévères.

L'apparition d'une ostéoporose est plus fréquente chez les patients ictériques que chez ceux qui ne le sont pas. Un déficit en vitamine D semble en être responsable. Un déficit minéral osseux peut être détecté plus précocement au moyen de mesure de la densité minérale osseuse (méthode non invasive) qu'au moyen de la mesure des taux sériques de Ca, P et Mg chez ces patients (tableau 1) [13].

Apport en énergie et en glucides

Les besoins énergétiques augmentent significativement dans la cholestase chronique, et des aliments denses en énergie peuvent donc être utilisés afin d'accroître les apports caloriques. En pratique clinique, certaines unités d'hépatologie utilisent des formules concentrées pour les nourrissons cholestatiques afin d'augmenter la densité énergétique jusqu'à 50%. Des glucides et des protéines peuvent être ajoutés à des aliments normaux. Les glucides sont la principale source d'énergie alimentaire, contribuant à environ deux tiers de l'énergie non protéique. Des polymères à courte chaîne sont actuellement utilisés dans le soutien nutritionnel, car leur charge osmotique n'est pas suffisamment élevée pour provoquer une diarrhée. L'amidon peut être également utilisé mais peut provoquer un météorisme et une diarrhée s'il n'est pas digéré dans l'intestin grêle. Le patient doit être suivi à la recherche d'effets indésirables quand la quantité de polymères à courte chaîne est augmentée par la suite pendant quel-

ques jours. En cas de manifestations significatives d'intolérance, la dose de glucides ne doit plus être augmentée. Même si les glucides sont utilisés comme principale source d'énergie, les lipides peuvent également contribuer à la satisfaction de besoins énergétiques plus élevés. Les glucides sont cependant habituellement mieux acceptés par les patients et leur goût est meilleur que celui des lipides ou des protéines.

Le calcul de la quantité de glucides à ajouter aux aliments habituels doit reposer sur les besoins énergétiques estimés, qui augment significativement en cas d'hépatopathie au stade terminal et d'atrésie des voies biliaires avec cholestase sévère.

Eau et électrolytes

Les besoins liquidiens sont normaux pour le poids si une restriction n'est pas nécessaire en raison d'une ascite ou d'œdème. Le sodium ne doit pas être administré à dose élevée afin de corriger une hyponatrémie, car il peut provoquer une rétention liquidienne. Chez les nourrissons, un apport en sodium de 1 mmol/kg/jour et un apport normal en potassium d'environ 2 mmol/kg/jour sont habituellement adéquats [3]. Il est difficile de déterminer l'équilibre approprié entre une restriction liquidienne et une demande élevée en énergie. Pour cette raison, des aliments denses en énergie doivent être utilisés.

Protéines

Les enfants dont la croissance et le poids sont normaux nécessitent habituellement des apports protéiques normaux. Les besoins pour l'entretien ne paraissent pas très différents de ceux des enfants en bonne santé. Une hépatopathie cholestatique avancée avec malnutrition doit être cependant prise en charge par un traitement nutritionnel intensif et un accroissement des apports protéiques afin de soutenir le taux élevé de croissance de rattrapage. Un rapport protéine/énergie de 10% afin de rééduquer un enfant malnutri est généralement suffisant pour assurer une croissance rapide de rattrapage si seuls les besoins énergétiques sont couverts [14]. Les besoins spécifiques ne sont pas nettement décrits dans la cholestase. Les nourrissons atteints d'hépatopathie cholestatique sévère paraissent nécessiter des apports protéiques d'environ 2-3 g/kg/jour. Les besoins sont plus bas dans les cholestases de l'enfant, comme ils le sont chez les enfants et nourrissons en bonne santé. Des infections sou-

vent observées dans l'atrésie des voies biliaires (par exemple épisodes de cholangite) peuvent encore accroître les besoins en énergie et en protéines. Chez l'enfant, la protéolyse s'accroît fortement au cours d'infections et le bilan protéique peut se négativer [15]. Une restriction en protéines ne peut être envisagée qu'en présence d'une encéphalopathie, comme dans le cas d'une insuffisance hépatique et d'une dérivation portosystémique due à une hypertension portale. Une hyperammoniémie ne justifie pas une restriction protéique en l'absence d'encéphalopathie.

Un régime polymérique est systématiquement administré aux nourrissons et enfants atteints d'hépatopathie cholestatique. Des hydrolysats de protéines peuvent être envisagés dans une nutrition entérale ou, temporairement, en cas de malnutrition sévère. Le goût des aliments doit être également considéré comme un facteur important, car une mauvaise palatabilité peut encore diminuer les apports énergétiques. Les hydrolysats ne peuvent donc être utilisés que dans des situations cliniques très spécifiques.

Des acides aminés à chaîne ramifiée ont été récemment évalués dans des modèles animaux et en clinique dans l'atrésie des voies biliaires [16, 17]. Ils ont amélioré le gain de poids, la masse musculaire ainsi que le bilan azoté et ont également abouti à une augmentation du potassium corporel total, de la circonférence au milieu du bras et de l'épaisseur du pli cutané sous-scapulaire chez des enfants cholestatiques.

Des recommandations récentes ont proposé un produit idéal qui inclurait des protéines à raison de 3 g/kg/jour ou des protéines de lactosérum, sous forme de formules reconstituées à environ 2,6 g/100 ml, enrichies à 10% en acides aminés à chaîne ramifiée, traitant l'hyperammoniémie au lieu de réduire les apports protéiques [3].

Lipides

Les apports alimentaires en lipides et le métabolisme de ces substances dans la petite enfance sont d'une importance majeure pour la croissance, la composition corporelle et le développement. Le choix des lipides alimentaires au cours des premières années de la vie est d'une grande importance pratique pour la croissance et le développement, non seulement chez les nourrissons et les enfants en bonne santé, mais encore plus chez les enfants atteints de troubles hépatiques. Les lipides sont la source majeure d'énergie apportée par le lait maternel. Les apports de lipides alimentaires sont également importants

afin d'apporter des vitamines liposolubles essentielles et des acides gras polyinsaturés (AGP) [18].

Les lipides comme source d'énergie

L'absorption de lipides est fortement diminuée dans la cholestase, ce qui aboutit à une réduction des apports énergétiques. Il est donc important de compenser les pertes en énergie par des apports énergétiques supplémentaires. Les glucides peuvent augmenter la densité énergétique des aliments jusqu'à un certain point, mais ne sont pas suffisants pour couvrir tous les besoins énergétiques. La palatabilité des lipides est moindre, mais d'autres caractéristiques de ces macronutriments en font un supplément alimentaire précieux: haute densité en énergie, basse osmolarité et teneur en AGP essentiels. Une stéatorrhée peut limiter l'utilisation des lipides dans le soutien nutritionnel, bien que, chez un enfant présentant une stéatorrhée, la croissance puisse s'améliorer si des lipides, administrés en quantités élevées accroissent les apports en graisses [19]. Des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) peuvent être utilisés de façon optionnelle à titre de supplément lipidique ou dans le cadre d'une formule enrichie en TCM. Les TCM ne procurent pas le même bilan énergétique que les triglycérides à longues chaînes (TLC) mais sont utilisés avec succès dans le traitement de la malabsorption des lipides en raison de leur hydrosolubilité élevée et de leur clivage rapide par des lipases [20]. Cependant, en raison de la plus courte longueur de la chaîne de leurs acides gras, leur teneur en énergie (par gramme de graisse) est environ 16% plus basse que celle des TLC. Les TCM sont rapidement oxydés et exercent un effet thermogène élevé. Ils atteignent directement le foie par l'intermédiaire du débit porte sans la nécessité de la formation de micelles mixtes, mais sont également cétogènes [21]. Les quantités plus importantes de TCM alimentaires sont métabolisées dans plusieurs tissus par des mécanismes dépendant de la carnitine et peuvent accroître les besoins en cette dernière [22]. On peut estimer qu'une proportion de 30 à 50% des lipides totaux sous forme de TCM est optimale pour la prise en charge nutritionnelle dans la cholestase [23, 24]. Il demeure cependant difficile de spécifier la teneur idéale alimentaire en lipides et le rapport TCM/TLC. Des données limitées indiquent une meilleure solubilisation des graisses et une amélioration de la croissance chez des nourrissons cholestatiques recevant 30 ou 70% de TCM comparativement à un mélange 50/50% de TCM/TLC [25]. Une carence en acides gras essentiels a été décrite avec l'utilisation de teneurs très élevées en TCM dans l'alimentation, qui n'était pas suffisamment complétée

par des AGP [23]. La plupart des formules pour nourrissons contenant des TCM ont un rapport TCM/TLC d'environ 1/1 et sont enrichies en acides gras essentiels. Les formules riches en TCM pour nourrisson peuvent contenir des quantités élevées de TCM (75 à >80% des lipides; par exemple Caprilon et Portagen), bien qu'étant supplémentées en acides gras essentiels. Une attention particulière est nécessaire si une huile pure ne contenant que des TCM est utilisée à titre de supplément alimentaire et, dans cette situation, une évaluation diététique détaillée est nécessaire. Des huiles végétales riches en AGP doivent également être utilisées afin de favoriser des apports adéquats en acides gras essentiels. Les apports lipidiques et le rapport des TCM doivent être adaptés par rapport au gain de poids et à la croissance optimaux et à une intolérance aux nutriments. Des lipides doivent être utilisés afin d'accroître la densité énergétique et une proportion au moins similaire à celle nécessaire pour l'enfant en bonne santé d'âge correspondant (30 à 50%) semble raisonnable [3].

Acides gras polyinsaturés

Les AGP à longue chaîne (AGPLC, AGP dont la longueur de la chaîne de carbone est >18), par exemple l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont importants pour la croissance humaine précoce et le développement de tissus riches en membrane tels ceux du cerveau et de la rétine [26]. Les AGP sont également des précurseurs des eicosanoïdes, qui jouent d'importants rôles biologiques comme médiateurs des fonctions immunitaires et vasculaires et de l'agrégation plaquettaire, ce qui rend préoccupante une carence en AGP (particulièrement de la série n-6). Les acides gras essentiels classiques que sont l'acide linoléique (18:2n-6) et l'acide α -linoléique (18:3n-3) doivent être apportés par l'alimentation puis subir un allongement dans le foie et le cerveau afin de donner naissance à des AGPLC [18]. Les nourrissons allaités au sein reçoivent des quantités appréciables d'AA et de DHA préformés, avec les lipides du lait maternel [27]. Contrairement aux nourrissons allaités au sein, ceux recevant des formules conventionnelles à base d'huiles végétales ne reçoivent pas des quantités appréciables d'AGPLC dans leur alimentation et dépendent de l'utilisation des stocks corporels ou de la synthèse endogène à partir de précurseurs des acides gras essentiels pour l'apport d'AGPLC aux tissus en croissance. Koletzko et coll. [28] ont estimé le taux de conversion de l'acide linoléique au moyen d'une technique reposant sur un isotope stable et ont observé que la contribution de la synthèse de l'AA au pool plasmatique total

de cet acide n'était que d'environ 6% par jour. Des données solides issues d'essais cliniques randomisés sont cependant nécessaires avant de pouvoir tirer toute conclusion quant aux bénéfices d'un apport en AGPLC chez le nourrisson. Une analyse Cochrane publiée en 2004 a porté sur les publications parues jusqu'à 2001 ayant trait à la supplémentation en AGPLC chez des nourrissons à terme, dont des études sur l'acuité visuelle ainsi que sur la fonction cognitive et le développement psychomoteur [29]. Différentes méthodes ont été appliquées afin de mesurer les effets fonctionnels des suppléments, ce qui rend difficile toute conclusion. Les auteurs ont conclu qu'un effet bénéfique d'un apport en AGPLC sur le traitement des informations était possible, mais des études plus importantes sur de plus longues périodes sont suggérées afin d'explorer ce domaine. Dans le cadre d'une analyse critique des publications disponibles, Uauy et coll. [30] ont souligné que certaines études qui n'avaient pas observé d'avantages des AGPLC avaient utilisé de faibles concentrations de DHA ou n'avaient pas inclus une évaluation de l'observance.

Des publications récentes qui n'avaient pas été incluses dans l'analyse Cochrane ont porté par la suite sur les apports en AGPLC chez des nourrissons après sevrage de l'allaitement maternel au cours des premiers mois de la vie. Birch et coll. [31] ont étudié des nourrissons qui avaient été sevrés après environ 6 semaines d'allaitement maternel et étaient passés à une formule avec ou sans AGPLC, et ont constaté une acuité visuelle plus médiocre aux âges de 17, 26 et 52 semaines chez les nourrissons qui n'avaient pas reçu d'AGPLC. De même, Hoffman et coll. [32] ont observé une maturation plus rapide des potentiels visuels évoqués à l'âge d'un an chez des nourrissons ayant reçu une supplémentation à partir de l'âge de 4 mois. De plus, une étude a récemment démontré qu'une supplémentation précoce en AGPLC pouvait influencer tant la présence que la fonction de types cellulaires immunitaires spécifiques [33].

Il n'est pas facile d'estimer les besoins en AGP et AGPLC chez les nourrissons et enfants en bonne santé, et il est encore plus difficile de donner des recommandations pour les enfants atteints de cholestase. Il faut cependant être conscient du risque d'une carence en AGP, et certaines études de cas ont paru décrire des troubles dermatologiques classiques liés à une carence en acides gras essentiels [34]. Plusieurs facteurs contribuent à une carence en AGP et AGPLC, dont des apports restreints en AGP, une malabsorption et une perturbation du métabolisme des AGP pour la formation de dérivés à longue chaîne. Nous avons décrit une carence en AGPLC et AGP,

déterminée par le taux plasmatique des phospholipides, en dépit d'une teneur adéquate en AGP du régime alimentaire de nourrissons cholestatiques [35]. Une supplémentation en AGP pourrait améliorer le statut des acides gras (par exemple huile de soja ou de colza) et, chez le nourrisson, il semble que ces apports devraient nettement excéder 10% de l'énergie totale. Une supplémentation en acides gras essentiels pourrait ne pas être suffisante. Nous avons pu montrer un accroissement de l'altération de la conversion hépatique des AGP en AGPLC avec la sévérité de l'hépatopathie et, de ce fait, une cholestase sévère est un facteur significatif de risque de carence en AGPLC, même avec des apports en acides gras essentiels [36]. Une supplémentation en AGPLC peut être requise et reposer sur des produits alimentaires tels le jaune d'œuf (riche en AA) ou des huiles de poisson (riches en DHA). Le nourrisson peut recevoir une formule conventionnelle enrichie en AGPLC disponible pour les nourrissons en bonne santé nés à terme ou avant terme, ou des suppléments alimentaires. De faibles apports, une altération du métabolisme et une diminution de l'absorption ne sont pas les seuls facteurs pouvant jouer un rôle dans une carence en AGP. Les acides gras insaturés peuvent subir une peroxydation lipidique, et une augmentation de ce processus s'observe dans la cholestase en raison d'une altération des défenses antioxydantes. Même si nous avons observé un taux élevé de peroxydation des lipides et une faible concentration de vitamine E, il n'a pas été possible de démontrer une relation directe quelconque entre les peroxydes des AGP et ceux des lipides [37, 38]. Une importante carence en AGPLC peut survenir avant une hépatopathie cholestatique et peut être difficile à corriger. Une étude a montré que, même un an après une transplantation hépatique, le statut des AGPLC ne s'était pas entièrement rétabli [39]. À l'heure actuelle, aucune étude n'a montré des effets fonctionnels d'une supplémentation en AGPLC chez des enfants cholestatiques et nous ne pouvons donner des recommandations fermes sur la supplémentation en AGP et AGPLC. En pratique clinique, il est raisonnable d'utiliser des huiles végétales riches en AGP et/ou le jaune d'œuf à titre de supplément alimentaire afin d'accroître la densité énergétique et les apports en AGP. Une formule pour nourrisson enrichie en AGPLC peut être utilisée chez les nourrissons cholestatiques recevant des formules habituelles pour nourrissons et ne nécessitant pas une alimentation enrichie en TCM [3].

Vitamines

La malabsorption des vitamines liposolubles semble être le problème nutritionnel majeur et très spécifique de la cholestase. Certains autres facteurs peuvent également contribuer à un faible taux de vitamines liposolubles, comme l'utilisation de la vitamine E en raison d'un accroissement de la formation de radicaux libres. Certaines vitamines liposolubles peuvent être efficacement supplémentées (vitamines A, D et K), tandis qu'une supplémentation en vitamine E peut être à l'origine de problèmes significatifs. En cas d'hépatopathie cholestatique sévère, une supplémentation vitaminique par voie orale peut ne pas être suffisante, et une formulation parentérale doit être envisagée.

Carence en vitamine A

Une carence en vitamine A se manifeste par une sécheresse cutanée, une xérophtalmie et une cécité nocturne. Le taux sérique est souvent utilisé afin d'estimer le statut de la vitamine A mais ne traduit pas correctement ce dernier. Un indicateur utile de ce statut est le rapport rétinol plasmatique/protéines liant le rétinol, au niveau molaire [calculé sous forme de rétinol sérique (ng/dl)/protéines sériques liant le rétinol (mg/dl) $\times$ 0,0734]. Un rapport supérieur à 0,8 indique un statut normal en vitamine A. Le métabolisme hépatique de la vitamine A est habituellement préservé chez les patients cholestatiques [40, 41]. Des rapports plus élevés peuvent être associés à des manifestations de toxicité, dont fibrose hépatique, hypercalcémie, hypertension intracrânienne bénigne et lésions osseuses douloureuses. La toxicité de la vitamine A peut être bien documentée à partir des taux plasmatiques des esters de cette vitamine. La vitamine A pouvant être toxique, on peut envisager une supplémentation en β -carotène à titre de précurseur de cette vitamine. Il s'agit également d'une substance liposoluble intervenant dans la protection des membranes contre des lésions par radicaux libres, action complémentaire à celle de la vitamine E, et elle peut être utilisée de façon sûre comme supplément chez les patients atteints d'hépatopathie, contrairement à la vitamine A. Des données fiables issues d'études in vitro indiquent que le β -carotène est un puissant antioxydant pouvant pallier l'effet toxique des acides biliaires sur les cellules hépatiques [42]. Une carence en β -carotène a été également rapportée chez des adultes présentant une cholestase prolongée [43]. Nous avons récemment décrit des taux faibles de β -carotène chez des enfants atteints de cholestase, ce qui peut avoir été lié à une médiocre

absorption intestinale de cette substance (données prêtes pour publication).

Carence en vitamine D

Une carence en vitamine D peut également survenir facilement lors d'une cholestase prolongée. Les nourrissons allaités au sein sont exposés à un risque plus élevé, car le lait maternel contient de faibles quantités de vitamine D. Des manifestations de forte carence en vitamine D peuvent s'observer dans de rares cas, par exemple hypocalcémie, hypophosphatémie, hypotonie musculaire et rachitisme. Chez les patients atteints d'hépatopathie sévère, ce n'est pas seulement la médiocre absorption de la vitamine D qui est responsable de la disponibilité insuffisante de cette vitamine, mais aussi une altération du métabolisme hépatique. C'est pourquoi la vitamine D n'est pas administrée afin de corriger une carence, mais, plutôt, son métabolite, le 25-hydroxycholecalciférol (25-OH-D). Il faut savoir qu'une supplémentation en vitamine D seule n'est pas efficace, et que du calcium et du phosphore devraient être administrés simultanément. Un traitement par vitamine D ne s'avère toutefois pas toujours efficace pour l'amélioration des anomalies osseuses [44]. Une exposition à la lumière du soleil peut être relativement utile mais n'est pas suffisante. Le meilleur indicateur du statut de la vitamine D dans la cholestase est la concentration sérique du 25-OH-D; des taux ≤ 20 ng/ml sont considérés comme extrêmement bas et les valeurs optimales chez les sujets en bonne santé font l'objet de discussions. Des concentrations excédant nettement 25 ng/ml peuvent être considérées comme souhaitables. Le simple indicateur d'une hypocalcémie peut être également utilisé: le rapport urinaire calcium/créatinine doit être $<0,25$. Il n'existe cependant aucune corrélation directe entre la sévérité de l'ostéopénie et la concentration sérique de la 25(OH)-vitamine D et de la 1,25(OH) $_2$ -vitamine D chez les nourrissons ou les enfants plus âgés atteints de cholestase. La diminution de la minéralisation osseuse chez les enfants cholestatiques est un processus pathologique débutant précocement dans la vie, s'aggravant rapidement avec l'âge et le dysfonctionnement hépatique et demeurant relativement stable chez les enfants dont l'hépatopathie est plus stable [44]. Les descriptions de cas de toxicité de la vitamine D ont été relativement rares et comprennent des cas d'hypercalcémie et d'hypertension intracrânienne bénigne. La transplantation hépatique semble corriger l'ostéopénie et la carence en vitamine D. Chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans présentant une cholestase chronique, le contenu minéral osseux se normalise environ 11 mois après une

transplantation hépatique orthotopique. Une période prolongée où la concentration sérique du 25-OH-D est normale précède cette normalisation [45].

Carence en vitamine E

Une carence en vitamine E semble être un problème majeur dans la cholestase prolongée et est difficile à corriger dans certaines affections cholestatiques. Une importante carence en vitamine E chez un enfant atteint de cholestase chronique aboutit à une dégénérescence neurologique. Le rôle le plus important de la vitamine E est sa fonction antioxydante comme épurateur de radicaux oxygène libres. Une disponibilité insuffisante de cette vitamine peut prédisposer à une peroxydation, dont celle des acides gras insaturés, ce qui perturbe la fonction des membranes cellulaires du système nerveux central et périphérique. Les conséquences d'une importante carence en vitamine E sont particulièrement graves chez l'enfant. Les modifications neurologiques, initialement très discrètes, peuvent aboutir à des lésions irréversibles au bout de quelques années. Les signes neurologiques liés à une carence en vitamine E comprennent habituellement une neuropathie périphérique, une ophtalmoplégie, une ataxie, une altération des sensations vibratoires et des lésions dégénératives de la rétine. Les premiers signes, sous forme de disparition des réflexes tendineux profonds, peuvent se manifester d'une façon relativement précoce. Les lésions du système nerveux sont similaires à celles observées dans d'autres maladies responsables de carence en vitamine E, par exemple l'abétalipoprotéïnémie, la maladie d'Anderson et la carence familiale, sélective et isolée en vitamine E [46–48].

Chez de nombreux enfants cholestatiques, il n'est pas possible d'obtenir une amélioration du statut en vitamine E par des préparations orales liposolubles, ce qui nécessite le recours à des injections intramusculaires douloureuses. Sokol et coll. [49–51] ont décrit l'effet bénéfique d'une nouvelle préparation orale et hydrosoluble de vitamine E qui corrige le taux sérique d' α -tocophéryl et améliore des anomalies neurologiques existantes chez des enfants atteints de cholestase. Le TPGS (succinate de d- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000; Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, Tenn., États-Unis ou Orphan Europe, Paris, France) est un ester hydrosoluble de l'acide succinique de la vitamine E lié au polyéthylène glycol 1000, qui peut former des micelles sans l'intervention d'acides biliaires. Nous avons également décrit les effets d'un traitement par TPGS, qui a rapidement normalisé le taux sérique de la vitamine E mais n'a pas amélioré l'accroissement de la peroxydation des lipides ni le statut mé-

Tableau 2. Vitamines liposolubles dans la prise en charge thérapeutique de l'enfant cholestatique

Vitamine liposoluble	Besoin quotidien	Voie d'administration
Vitamine A	<10 kg: 5000 UI >10 kg: 10 000 UI IM: 50 000 UI	Orale
Vitamine D	25-OH-D: 2–5 µg/kg IM: 30 000 UI, 1 à 3 fois par mois	Orale/IM
Vitamine E	TPGS 25 UI/kg IM: 10 mg/kg (max. 200 mg) toutes les 3 semaines	Orale
Vitamine K	2 mg/jour Par semaine 5–10 kg: 5 mg >10 kg: 10 mg	Orale
	IM: 5–10 mg toutes les 2 semaines	IM

D'après Baker et coll. [3]. IM = Intramusculaire; max. = maximum.

diocre des AGP [37]. Une coadministration d'autres vitamines liposolubles peut être envisagée chez les patients cholestatiques [52]. Le suivi d'un traitement par vitamine E repose sur le rapport vitamine E/lipides totaux (normal >0,8 mg/g, mais avec une concentration plasmatique de vitamine E <30 µg/ml). Les manifestations de toxicité sont inhabituelles.

Carence en vitamine K

Une carence en vitamine K peut être un signe précoce de malabsorption des graisses au cours d'une cholestase [1] et provoquer des hémorragies. Les registres néerlandais et danois de l'atrésie des voies biliaires ont permis d'importantes conclusions. Une dose quotidienne de 25 µg de vitamine K n'a pas prévenu des saignements chez des nourrissons apparemment en bonne santé présentant une cholestase non reconnue due à une atrésie biliaire. Un traitement préventif à raison de 1 mg par semaine par voie orale a significativement mieux protégé ces nourrissons et son efficacité a été similaire à celle de l'injection intramusculaire préventive de 2 mg à la naissance [53]. En pratique clinique, la vitamine K est administrée à forte dose par voie orale une fois par semaine ou tous les trois jours afin de prévenir des saignements. Pour le traitement d'un allongement significatif du temps de prothrombine,

une intensification du traitement intraveineux par vitamine K est la meilleure option. Konakion MM (Roche) est une formulation (vitamine K solubilisée dans du glycocholate et de la lécithine) qui semble corriger une carence en vitamine K de façon efficace et sûre [54].

La carence en vitamine K peut être détectée par une valeur élevée de l'INR (international normalized ratio) (prolongation du temps de prothrombine), qui est corrigée par l'administration parentérale de vitamine K. La PIVKA II (protéine induite en l'absence de vitamine K), mesurée par méthode ELISA, semble être un meilleur indicateur que le temps de prothrombine (un taux de PIVKA II >3 ng/ml traduit une carence en vitamine K), mais son dosage n'est pas largement disponible.

Une supplémentation en vitamines hydrosolubles doit être également mise en œuvre, car une malabsorption des nutriments peut également provoquer des carences en ces vitamines. De plus, le taux d'antioxydants peut diminuer, car ces substances sont consommées par un mécanisme de protection contre une formation élevée de peroxydes. Une carence en un seul nutriment, par exemple la vitamine C, peut être encore plus sévère si elle est associée à de faibles concentrations d'autres antioxydants, par exemple la vitamine E. Dans la cholestase chronique, il est recommandé d'assurer le double des apports nutritionnels conseillés pour les vitamines hydrosolubles [3], mais, dans certaines circonstances, des doses beaucoup plus élevées de vitamines particulières sont nécessaires [4]. De faibles concentrations de minéraux et d'oligo-éléments ont été observées chez des enfants cholestatiques. Une supplémentation en sélénium, zinc, calcium et magnésium doit être donnée en fonction des concentrations plasmatiques [3]. Le sélénium et le zinc sont d'importants antioxydants. Le fer peut accroître le stress oxydatif et la fibrogenèse chez les patients atteints d'hépatopathie [55]. De ce fait, une supplémentation en fer ne doit pas être administrée de façon régulière. Une carence martiale ne semble pas fréquente dans la cholestase. La transplantation hépatique paraît corriger la plupart des carences et le statut des antioxydants et restaure des capacités de ce type, à l'exception du glutathion (tableau 2) [56].

Voie orale, entérale et parentérale

La voie orale n'est préférable que si elle permet d'assurer des apports suffisants en énergie et nutriments. Des préparations commerciales doivent être utilisées pour l'alimentation orale, et une alimentation bien équilibrée

doit être obtenue sous le contrôle d'un diététicien. La palatabilité des aliments doit être satisfaisante. Des préparations denses en énergie peuvent être utilisées afin d'accroître les apports énergétiques.

Une alimentation par sonde nasogastrique peut être la meilleure option chez les patients atteints d'hépatopathie avancée, particulièrement si une croissance rapide de rattrapage est requise avant une transplantation hépatique. Une alimentation en bolus peut ne pas être toujours bien tolérée. Une perfusion continue par pompe pendant une durée allant jusqu'à 20 heures par jour peut résoudre de nombreux problèmes survenant avec l'alimentation par sonde, par exemple des vomissements. L'alimentation nocturne par sonde nasogastrique est une autre option: l'enfant est autorisé à s'alimenter à volonté pendant la journée et reçoit de l'énergie supplémentaire pendant son sommeil. La préparation quotidienne des solutions nécessite la participation d'un diététicien.

Le risque de contamination bactérienne des aliments peut être préoccupant. Une gastrostomie endoscopique percutanée n'est pas une façon habituelle d'apporter des nutriments en raison du risque de saignement de varices.

Une nutrition parentérale n'est nécessaire que chez un très petit pourcentage de patients, car la fonction d'absorption des voies digestives est habituellement préservée. Des vomissements, un météorisme, une diarrhée et d'autres complications peuvent être à l'origine de problèmes sévères en nutrition orale et entérale. Si les apports en énergie sont trop bas par rapport aux besoins, une nutrition parentérale partielle peut améliorer le statut nutritionnel. La tolérance de cette méthode de traitement nutritionnel est cependant étroitement liée à l'expérience du centre clinique. Les normes de la nutrition parentérale dans la cholestase sont similaires à celle applicables aux autres indications.

Des solutions standards d'acides aminés sont employées, et aucun bénéfice des acides aminés à chaîne ramifiée n'a été documenté [57]. Les lipides sont également bien tolérés. Nous avons évalué la tolérance de perfusions lipidiques intraveineuses de TLC et de TCM/TLC en nutrition parentérale à court terme chez des nourrissons cholestatiques et avons observé une bonne tolérance métabolique de ces deux émulsions. Le DHA semble jouer un rôle majeur dans le développement cérébral, et des émulsions de TLC pourraient être la source optimale d'AGP (elles contiennent plus d'AGP que les émulsions de TCM/TLC) pour les nourrissons présentant une cholestase chronique, si elles sont administrées à court terme. Nos résultats ne révèlent aucun risque d'accroissement de la peroxydation des lipides avec des perfusions lipidiques.

Fig. 2. Algorithme d'alimentation de l'enfant atteint d'hépatopathie cholestatique. Relais dans l'attente d'une transplantation hépatique

Aucune des deux émulsions administrées n'a modifié le bilan lipidique [58].

Guimber et coll. [59] ont également rapporté la bonne tolérance à la nutrition parentérale chez des enfants cholestatiques. Ils ont observé une augmentation des scores Z pour le poids pour l'âge et le poids pour la taille sans modification significative des paramètres de la fonction de synthèse hépatique chez sept enfants atteints d'hépatopathie. L'augmentation significative de la bilirubinémie constatée par ces auteurs était probablement liée à l'évolution naturelle de l'hépatopathie ou pouvait partiellement s'expliquer par la nutrition parentérale. Bien qu'une nutrition parentérale prolongée soit un facteur de risque de cholestase chez les patients qui ne présentent pas une hépatopathie primaire, cette méthode de traitement nutritionnel peut être utilisée en «relais» dans l'attente d'une transplantation hépatique.

Conclusions

Une hépatopathie cholestatique justifie qu'une attention particulière soit accordée à la nutrition et au soutien nutritionnel. Le statut nutritionnel doit être évalué et les besoins nutritionnels spécifiques doivent être définis avant que le traitement nutritionnel soit instauré. Le prin-

cipe fondamental de la prise en charge nutritionnelle est de corriger l'état nutritionnel au moyen d'une supplémentation en énergie, protéines, glucides, lipides et vitamines liposolubles. Quand l'hépatopathie progresse vers une insuffisance hépatique dans de nombreuses affections cholestatiques chroniques, un traitement nutrition-

nel peut être souvent considéré comme un «relais» dans l'attente d'une transplantation hépatique destinée à améliorer le pronostic. Un soutien nutritionnel intensif est donc justifié dans les hépatopathies sévères et comporte habituellement une alimentation nocturne par sonde nasogastrique, ou même une nutrition parentérale (fig. 2).

Bibliographie

- Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EAM: Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008;167:165–169.
- Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, et al: The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992;56:164–168.
- Baker A, Stevenson R, Dhawan A, et al: Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:825–834.
- Samonte V, Sherman P, Taylor G, et al: Scurvy diagnosed in a paediatric liver transplant patient awaiting combined kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:363–367.
- Socha P, Litwin M: Editorial to: Scurvy diagnosed in a pediatric liver transplant awaiting combined kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2008;12:257–260.
- Heymsfield SB, Waki M, Reinus J: Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology* 1990;11:502–505.
- Greer R, Lehnert M, Lewindon P, et al: Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:358–363.
- Holt RI, Miell JP, Jones JS, et al: Nasogastric feeding enhances nutritional status in paediatric liver disease but does not alter circulating levels of IGF-I and IGF-binding proteins. *Clin Endocrinol* 2000;52:217–224.
- Walkowiak J, Jankowska I, Pawlowska J, et al: Exocrine pancreatic function in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:416–418.
- Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, et al: Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis: two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolisms. *J Pediatr* 2005;146:329–335.
- Sokol RJ, Stall C: Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:203–208.
- Trocki O, Wotton MJ, Cleghorn GJ, Shepherd RW: Value of total body potassium in assessing the nutritional status of children with end-stage liver disease. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:400–405.
- Chongsrisawat V, Ruttanamongkol P, Chaiwatanarat T, et al: Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2001;17:604–608.
- Graham GG, MacLean WC, Brown KH, et al: Protein requirements of infants and children: growth during recovery from malnutrition. *Pediatrics* 1996;97:499–505.
- Tomkins A, Garlick PJ, Schofield WN, Waterlow JC: The combined effect of infection and malnutrition on protein metabolism in children. *Clin Sci* 1983;65:313–324.
- Sokal EM, Baudoux MC, Collette E, et al: Branched chain amino acids improve body composition and nitrogen balance in a rat model of extra-hepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1996;40:66–71.
- Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, et al: The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992;56:164–168.
- Koletzko B, Demmelmair H, Socha P: Nutritional support of infants and children: supply and metabolism of lipids. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:671–696.
- Beath S, Hooley, Willis K, et al: Long chain triacylglycerol malabsorption and pancreatic function in children with protein energy malnutrition complicating severe liver disease. *Proc Nutr Soc* 1993;52:252A.
- Bach AC, Babayan V: Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr* 1982;36:950–962.
- Kaufman SS, Murray ND, Wood RP, et al: Nutritional support for the infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1987;10:679–685.
- Rebouche CJ, Panagides DD, Nelson SE: Role of carnitine in utilization of dietary medium-chain triglycerides by term infants. *Am J Clin Nutr* 1990;52:820–824.
- Kaufmann SS, Scrivner DJ, Murray ND, et al: Influence of portagen and pregestimil on essential fatty acid status in infantile liver disease. *Pediatrics* 1992;89:151–154.
- Bach A, Schirardin H, Bauer M, Weryha A: Ketogenic response to medium-chain triglyceride load in the rat. *J Nutr* 1977;107:1863–1870.
- Beath SV, Johnson S, Willis KD, et al: Growth and luminal fat solubilisation in cholestatic infants on medium chain triglyceride (MCT). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:443.
- Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, et al: Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460–464.
- Koletzko B: Fats for brains. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:S51–S62.
- Demmelmair H, von Schenck U, Behrendt E, et al: Estimation of arachidonic acid synthesis in full term neonates using natural variation of C13 content. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:31–36.
- Simmer K: Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term (Cochrane Review); in *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, Wiley, 2004.
- Uauy R, Hoffman DR, Mena P, et al: Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003;143:S17–S25.
- Birch EE, Hoffman DR, Castañeda YS, et al: A randomized controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr* 2002;75:570–580.
- Hoffman DR, Birch EE, Castañeda YS, et al: Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2003;142:669–677.
- Field CJ, Van Aerde JE, Robinson LE, Clاندin MT: Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutr* 2008;99:91–99.
- Levy J, DeFelice A, Lepage G: Essential fatty acid deficiency mimicking porphyria cutanea tarda in a patient with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:242–245.

- 35 Socha P, Koletzko B, Świątkowska E, et al: Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis. *Acta Paediatr* 1998;87:278–283.
- 36 Socha P, Koletzko B, Pawłowska P, Socha J: Essential fatty acid status in children with cholestasis, in relation to serum bilirubin concentration. *J Paediatr* 1997;131:700–706.
- 37 Socha P, Koletzko B, Pawłowska J, et al: Treatment of cholestatic children with water-soluble vitamin E (alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate): effects on serum vitamin E, lipid peroxides, and polyunsaturated fatty acids. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:189–193.
- 38 Socha P, Koletzko B, Świątkowska E, et al: Essential fatty acid metabolism in infants with cholestasis. *Acta Paediatr* 1998;87:278–283.
- 39 Lapillonne A, Hakme C, Mamoux V, et al: Effects of liver transplantation on long-chain polyunsaturated fatty acid status in infants with biliary atresia. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:528–532.
- 40 Hochman J, Balistreri WF: Neonatal cholestasis: differential diagnosis, evaluation and management; in Balistreri WF, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y (eds): *Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease in Children*. Amsterdam, Elsevier, 1997.
- 41 Amedée-Manesme O, Furr HC, Alvarez F, et al: Biochemical indicators of vitamin A depletion in children with cholestasis. *Hepatology* 1985;5:1143–1148.
- 42 Gumprich E, Dahl R, Devereaux MW, Sokol RJ: β -Carotene prevents bile acid-induced cytotoxicity in rat hepatocyte: evidence for an antioxidant and anti-apoptotic role of β -carotene in vitro. *Pediatr Res* 2004;55:814–821.
- 43 Leon AM, Ahmed S, Aleynik SI, et al: Carotenoids and tocopherols in various hepatobiliary conditions. *J Hepatol* 1995;23:550–556.
- 44 Argao EA, Specker BL, Heubi JE: Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993;91:1151–1154.
- 45 Argao EA, Balistreri WF, Hollis BW, et al: Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 1994;20:598–603.
- 46 Anderson CM, Townley RR, Freeman JP: Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood. *Med J Aust* 1961;11:617–621.
- 47 Nasr SZ, O’Leary MH, Hillermeier C: Correction of vitamin E deficiency with fat-soluble versus water-miscible preparations of vitamin E in patients with cystic fibrosis. *J Paediatr* 1993;122:810–812.
- 48 Sokol RJ, Kayden HJ, Bettis DB, et al: Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat malabsorption – familial and sporadic cases: characterization and investigations of causes. *J Lab Clin Med* 1988;11:548–559.
- 49 Sokol RJ, Butler-Simon N, Conner C, et al: Multicenter trial of d-M-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 1993;104:1727–1735.
- 50 Sokol RJ, Heubi JE, Butler-Simon N, et al: Treatment of vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis with oral d-T-tocopheryl polyethylene glycol-1000-succinate. *Gastroenterology* 1987;93:975–985.
- 51 Sokol RJ, Guggenheim MA, Iannaccone ST, et al: Improved neurologic function following long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1985;313:1580–1586.
- 52 Argao EA, Heubi JE: Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children. *Curr Opin Paediatr* 1993;5:562–566.
- 53 van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N, et al: The Netherlands Study Group for Biliary Atresia Registry. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121:e857–e863.
- 54 Amedée-Manesme O, Lambert WE, Alagille D, De Leenheer AP: Pharmacokinetics and safety of a new solution of vitamin K₁ in children with cholestasis. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:160–165.
- 55 Bonkovsky HL, Banner BF, Lambrecht RW, Rubin RB: Iron in liver diseases other than haemochromatosis. *Semin Liver Dis* 1996;16:65–82.
- 56 Wierzbicka A, Pawłowska J, Socha P, et al: Lipid, carbohydrate metabolism, and antioxidant status in children after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1523–1525.
- 57 Plauth M, Merli M, Weimann A, et al: ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43–45.
- 58 Socha P, Koletzko B, Demmelmaier H, et al: Short-term effects of parenteral nutrition of cholestatic infants with lipid emulsions based on medium-chain and long-chain triacylglycerols. *Nutrition* 2007;23:121–126.
- 59 Guimber D, Michaud L, Ategbo S, et al: Experience of parenteral nutrition for nutritional rescue in children with severe liver disease following failure of enteral nutrition. *Pediatr Transplant* 1999;3:139–145.