

L'ursodiol dans le traitement de la cholestase néonatale : série de cas

Bénédicte Coureau, Josianne Malo, Brigitte-Zoé Martin, Jean-François Bussièrès, Francine Lefebvre

Résumé structuré

Objectif : Décrire les modalités d'utilisation de l'acide ursodéoxycholique à l'Unité de soins néonataux de notre centre hospitalier et rapporter les effets indésirables associés à l'ursodiol dans cette population.

Mise en contexte : Il s'agit d'une revue d'utilisation de médicaments de type rétrospectif réalisée au sein du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (Montréal, Québec), un hôpital mère-enfant de soins tertiaires de 500 lits, dont 57 de néonatalogie. Des cent cinq patients connus comme ayant eu au moins une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 33 µmol/L, quarante et un patients ont reçu de l'ursodiol sur une période de deux ans, du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2006. Parmi la cohorte de patients traités par de l'ursodiol, les 30 premiers ont été sélectionnés au hasard. L'administration d'ursodiol a été entreprise en moyenne 20 jours [0-42] après l'apparition de la cholestase. La dose moyenne quotidienne d'ursodiol utilisée était de 22 ± 5 mg/kg, administrée en deux prises par jour chez 24 patients sur 30 (80 %), en trois prises pour cinq patients (17 %) et en quatre prises pour un patient (3 %). Treize patients (43 %) ont quitté l'hôpital alors que le traitement à l'ursodiol était toujours en cours.

Conclusion : Il existe peu de données publiées sur l'utilisation de l'ursodiol en traitement de la cholestase néonatale. Cette revue d'utilisation rétrospective décrit l'utilisation d'ursodiol chez un échantillon de 30 bébés dans un centre mère-enfant au Québec. Une étude contrôlée avec placebo et répartition aléatoire est requise pour déterminer l'efficacité de l'ursodiol chez cette population.

Mots clés : acide ursodéoxycholique, nouveau-nés, revue d'utilisation de médicament, cholestase.

Introduction

L'ursodiol (ou acide ursodéoxycholique) est un acide biliaire hydrophile qui constitue physiologiquement 1 % à 2 % des acides biliaires chez l'humain^{1,2}. Lorsqu'il est administré par voie orale, il subit un cycle entérohépatique et, selon la dose, constitue 30 % à 70 % des acides biliaires^{1,2}. L'ursodiol exerce un effet cholérétique et possède des propriétés cytoprotectrices pour les hépatocytes¹. Bien que son utilisation ne soit pas approuvée

pour les nouveau-nés, on l'utilise chez ces patients pour le traitement de la cholestase associée ou non à une alimentation parentérale prolongée. On définit la cholestase néonatale comme une augmentation prolongée de la bilirubine conjuguée durant la période néonatale. Elle est généralement transitoire et résulte de plusieurs facteurs (p. ex. : immaturité de la sécrétion biliaire, ischémie hépatique post-stress, diminution du flot biliaire par retard d'introduction de l'alimentation entérale). Elle survient environ à la fréquence d'une naissance sur 2500^{1,2}.

À ce jour, peu d'études se sont penchées sur l'utilisation de l'ursodiol en traitement de la cholestase chez les nouveau-nés à terme ou prématurés³⁻⁵. L'objectif de cet article est de décrire les modalités d'utilisation de l'acide ursodéoxycholique à l'unité de soins néonataux de notre centre hospitalier et de rapporter les effets indésirables associés à l'ursodiol dans cette population.

Méthodologie

Il s'agit d'une revue d'utilisation de médicaments (RUM) de type rétrospectif réalisée au sein du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (Montréal, Québec), un hôpital mère-enfant de soins tertiaires de 500 lits, dont 57 en néonatalogie, et qui compte près de 1000 admissions par année. Une approche de la RUM a été développée pour la réalisation d'évaluations rapides et structurées de l'utilisation de médicaments. La méthode de la RUM rapide comporte 15 étapes réalisées sur une période de 30 jours et consiste en une revue d'utilisation rétrospective portant sur 30 patients. La méthode utilisée dans notre centre hospitalier a été publiée précédemment⁶.

Bénédicte Coureau, D.Pharm., est assistante de recherche au Département de pharmacie du Centre hospitalier de Martiques, France

Josianne Malo, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine

Brigitte-Zoé Martin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., MBA, FSCHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Francine Lefebvre, MD, FRCP(C), est pédiatre néonatalogiste à l'Unité de soins en néonatalogie au CHU Sainte-Justine

À notre unité de soins néonataux, cent cinq patients ont été diagnostiqués comme ayant eu au moins une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 33 µmol/L et quarante et un patients ont reçu de l'ursodiol sur une période de deux ans, entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2006. Parmi la cohorte de patients traités par de l'ursodiol, les 30 premiers ont été sélectionnés à partir d'une liste ordonnée par numéro croissant de chambre. Les numéros de chambre sont attribués de façon aléatoire, et la cohorte de patients obtenue ainsi est répartie dans le temps de façon uniforme. Aucun critère d'exclusion n'a été utilisé.

Nous avons recueilli des données démographiques (âge gestationnel, poids à la naissance, sexe, présence de retard de croissance utérin, présence d'anomalies du tractus gastro-intestinal, antécédents de chirurgie abdominale, durée d'hospitalisation), des données relatives au statut alimentaire (âge à l'introduction de l'alimentation parentérale et orale, durée de l'alimentation parentérale et entérale) et des facteurs ayant pu contribuer au développement de la cholestase (présence d'un sepsis dûment décrit, présence d'un traitement anti-infectieux d'au moins sept jours, présence de médicaments pouvant être associés à la cholestase). De plus, nous avons recueilli des données relatives au suivi clinique des patients (présence d'échographie postdiagnostique de cholestase jusqu'à sept jours après l'introduction de l'ursodiol, transaminases, phosphatase alcaline et gamma glutyl-transférase (GGT) une semaine avant l'introduction de l'ursodiol et jusqu'à deux semaines après le début de l'administration de l'ursodiol, sérologie TORCH (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès) et prise de poids).

Les données pertinentes ont été colligées par un seul assistant de recherche à partir du dossier médical, du dossier pharmacologique informatisé (Gespharx8^{MD}, CGSI Solutions TI Inc. Québec, QC) et du logiciel de données biologiques de l'hôpital (Softlab 3.1^{MD}, SCC Sof-Computer, Clearwater, FL). L'ursodiol a été administré à ces patients sous forme d'une suspension orale à 60 mg/ml préparée avec du sirop simple selon la recette de préparation magistrale utilisée au département de pharmacie de l'établissement. Tel que le prescrit le cadre législatif québécois, l'autorisation du directeur médical du CHU Sainte-Justine a été obtenue pour l'accès aux dossiers des patients.

Analyses statistiques

Les données descriptives ont été analysées avec Microsoft Excel 2002^{MD} et les tests de Student ont été effectués avec SPSS 14 for Windows 2006^{MD}. Les variables relatives aux caractéristiques des patients sont présentées sous forme de moyennes (écarts types), alors que les médianes (écarts) ont été choisies pour les variables temporelles en raison de leur distribution asymé-

trique. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Trente bébés prématurés ayant reçu de l'ursodiol entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2006 ont été sélectionnés au hasard et revus. Les caractéristiques démographiques, alimentaires et les facteurs de risque associés à la cholestase chez ces patients sont présentés au tableau I.

Tous les patients participant à l'étude ont reçu de l'alimentation parentérale individualisée composée d'une solution lipidique (Intralipid^{MD} 20 %, Baxter), d'une solution d'acides aminés (Travasol-C^{MD} 10 %, Baxter), de dextrose, d'électrolytes, d'oligoéléments et de multivitamines. Des trente patients de la cohorte, 10 (33 %) présentaient une pathologie gastro-intestinale avant le début du traitement, 10 (33 %) présentaient un retard de croissance intra-utérine et 8 (27 %) ont présenté un sepsis avant l'apparition de la cholestase.

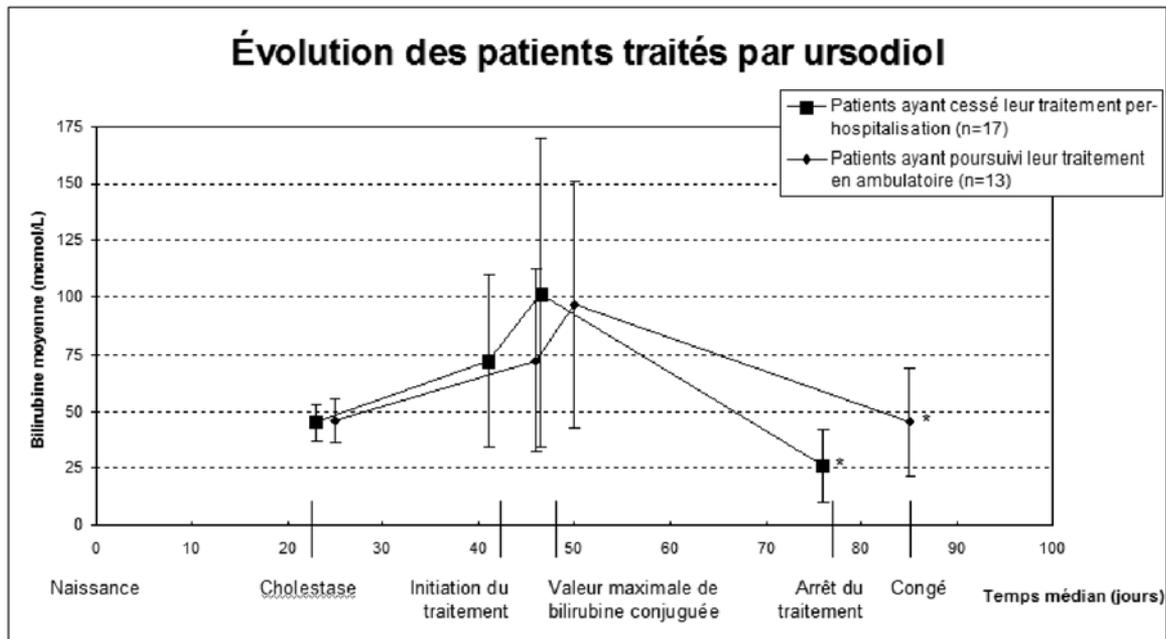
Pour les fins d'analyse, on définit la cholestase néonatale requérant le recours à l'ursodiol par l'obtention d'au moins une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 33 µmol/l^{3,4}. L'évolution des valeurs de bilirubine conjuguée des patients de la cohorte est présentée à la figure I. Nous avons retrouvé au dossier médical un diagnostic de cholestase chez tous les patients de la cohorte. Aucun patient n'a reçu de diagnostic d'atrésie des voies biliaires. Sur la période débutant par le diagnostic de cholestase jusqu'à une semaine après le début du traitement à l'ursodiol, 13 patients ont subi une échographie abdominale. De plus, sur une période de trois semaines entourant l'introduction de l'ursodiol, soit deux semaines avant et une semaine après la première dose, les transaminases ont été dosées chez 22 patients (73 %) alors que 17 patients (57 %) ont eu un bilan biochimique complet (bilirubine conjuguée et totale, transaminases, GGT et phosphatase alcaline). Ceci n'exclut pas que les patients aient pu recevoir un bilan complet à l'extérieur de cette période d'évaluation. Parmi les six patients à l'étude, pour lesquels un bilan TORCH a été effectué, aucun n'a eu de résultat positif.

L'ursodiol a été introduit en moyenne 20 jours [0-42] après l'apparition de la cholestase. On a toutefois entrepris le traitement chez un patient alors que sa valeur de bilirubine conjuguée était inférieure à 33 µmol/l. La dose moyenne quotidienne d'ursodiol utilisée était de 22 ± 5 mg/kg. La dose d'ursodiol a été administrée en deux prises par jour chez 24 patients sur 30 (80 %), en trois prises pour cinq patients (17 %) et en quatre prises pour un patient (3 %). Treize patients (43 %) ont quitté l'hôpital alors que le traitement à l'ursodiol était toujours en cours. Ces patients avaient déjà reçu l'ursodiol pendant une période médiane de 39 jours [1-66] avant le congé.

Tableau I : Description de la population à l'étude

Caractéristiques démographiques	
Âge gestationnel moyen âge ± écart type (semaines)	29,6 ± 4
Poids moyen à la naissance poids ± écart type (g)	1 290 ± 760
Garçons/filles (n/n)	19/11
Retard de croissance intra-utérine n (%)	10 (33,3)
Patients ayant présenté une ou plusieurs anomalies du tractus gastro-intestinal avant le diagnostic de la cholestase n (%)	10 (33,3) (Gastroschisis (3), atrésie de l'œsophage (1), atrésie intestinale (1), entérocolite nécrosante de stades 2 et 3 (classification selon Bell) (1), perforation intestinale (2), reflux gastro-oesophagien (3), anus non perforé (2))
Patients ayant subi une chirurgie abdominale avant le diagnostic de cholestase n (%)	6 (20,0)
Durée médiane d'hospitalisation [intervalle] (jours)	101 [27-209]
Statut alimentaire	
Âge à l'introduction de l'alimentation parentérale, médiane [intervalle] jours	1 [0-2]
Âge à l'introduction de l'alimentation entérale, médiane [intervalle] jours	7 [3-42]
Durée de l'alimentation parentérale totale, médiane [intervalle] jours	16 [3-57]
Durée de l'alimentation entérale, médiane [intervalle] Jours	36 [6-96] 36 [6-96]
Autres facteurs pouvant contribuer au développement de la cholestase	
Sepsis répertorié n (%)	8 (26,7)
Traitement anti-infectieux de 7 jours ou plus n (%)	24 (80,0)
Patients ayant reçu un ou plusieurs médicaments pouvant être associés à la cholestase	19 (63,3) (Cloxacilline (14), fluconazole (5), ibuprofène (3), indométhacine (14))

Figure 1 : Évolution des patients traités par ursodiol



Changements des valeurs biologiques de bilirubine conjuguée observés durant l'étude. Valeur de bilirubine conjuguée ($\mu\text{mol/L}$) au diagnostic de cholestase et à l'introduction du traitement, valeur maximale de bilirubine conjuguée et valeur à la fin du traitement ou au congé, respectivement : chez les patients pour lesquels le traitement avait été arrêté avant le congé $44,9 \pm 35,0$, $71,9 \pm 19,0$, $101,8 \pm 33,0$ et $25,9 \pm 4,0$; chez les patients ayant quitté l'hôpital avec une prescription d'ursodiol en ambulatoire $45,6 \pm 35,0$, $72,3 \pm 29,0$, $96,8 \pm 55,0$ et $45,3 \pm 8,0$. Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart type. *Différence significative entre les groupes ($p = 0,02$).

En ce qui concerne les 17 patients (57 %) ayant cessé le traitement à l'ursodiol durant leur hospitalisation, la durée médiane de traitement était de 35 jours [8-84].

Chez sept patients pour lesquels l'utilisation de la voie orale a été suspendue temporairement durant l'hospitalisation, le traitement a été interrompu pendant une durée médiane de cinq jours [2-19]. Dans aucun cas l'interruption n'était motivée par une suspicion d'intolérance au traitement. De plus, les données concernant l'utilisation de prokinétiques et d'antiacides n'indiquent dans aucun cas la présence d'une association possible entre l'utilisation d'ursodiol et la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Le gain pondéral a aussi été relevé comme marqueur indirect de l'évolution clinique des patients. La prise de poids moyenne a été évaluée à 15 ± 7 g/kg/jour durant les 15 premiers jours précédant l'introduction du traitement et à 12 ± 12 g/kg/jour durant les 15 premiers jours de traitement avec l'ursodiol ($p = 0,725$). Pour pallier une malabsorption potentielle des vitamines liposolubles, 13 patients (43 %) ont reçu des suppléments vitaminiques par voie orale en plus de la vitamine D administrée aux enfants allaités (vitamines ADEKs^{MD} (6/30), Tri-Vi-Sol^{MD} (8/30), vitamine E (8/30), vitamine D 800 UI/jour (2/30)).

Discussion

À ce jour, deux séries de cas rétrospectives décrivant l'évolution de 19 nouveau-nés traités avec l'ursodiol ont été publiées^{4,5}. Une autre série rétrospective, publiée sous forme d'agrégé uniquement, rapporte l'utilisation d'ursodiol chez sept nouveau-nés⁷. Enfin, seulement une étude comparative rétrospective sur 12 ans et comptant 12 patients traités avec l'ursodiol et 18 témoins décrit l'utilisation de l'ursodiol dans le traitement de la cholestase en néonatalogie³. Dans cette étude, les auteurs montrent que la durée de la cholestase a diminué dans le groupe traité par rapport au groupe non traité, mais le petit nombre de patients évalués et l'absence de répartition aléatoire ne permet pas de déceler une différence possible entre les deux groupes quant à la gravité de la maladie sous-jacente ou à d'autres facteurs potentiellement confondants. De plus, l'étendue de la période étudiée constitue un biais historique potentiel.

Notre étude présente une cohorte de trente nouveau-nés traités avec l'ursodiol similaires à ceux décrits précédemment^{3-5,8}. Les caractéristiques démographiques des patients de la cohorte indiquent la présence de facteurs de risque à la cholestase, comme la présence d'une ou de plusieurs anomalies du tractus gastro-intestinal (33 %), la présence d'un retard de croissance intra-utérin (33 %),

la présence d'un sepsis dûment décrit (27 %) ou d'un traitement anti-infectieux d'au moins sept jours (80 %) ou de médicaments pouvant être associés à la cholestase (63 %). Dans notre établissement, le délai entre l'établissement du diagnostic de cholestase et le début du traitement est plus élevé que celui rapporté dans d'autres cohortes (délai moyen de 20 jours comparativement à un délai moyen de 10 jours pour Levine et coll. et un délai maximal de 14 jours pour Chen et coll.)^{3,5}. Cet écart peut s'expliquer par l'hésitation face à l'introduction d'un médicament en l'absence d'indications approuvées et de données probantes. Toutefois, il s'agit d'une situation fréquente en pédiatrie, où les indications approuvées n'incluent généralement pas la population pédiatrique. Les changements apportés à la Loi sur les aliments et drogues et au Règlement sur les aliments et drogues en 2006 devraient favoriser la tenue d'études chez les enfants en échange d'un délai accru avant la possibilité de commercialiser des génériques⁹. De plus, selon la pratique usuelle de notre établissement, l'enfant doit être suffisamment alimenté avant que l'on entreprenne un traitement par voie orale.

En ce qui concerne l'ursodiol, la dose moyenne utilisée chez notre cohorte à notre unité de soins néonataux est similaire à celles retrouvées dans la littérature scientifique³⁻⁵. Dans notre cohorte, comme dans les séries de cas publiées précédemment, la résolution de la cholestase est lente, et les enfants chez qui on entreprend l'administration de l'ursodiol reçoivent le médicament pour une durée d'au moins un mois. Près de la moitié de nos patients ont poursuivi le traitement après leur congé de l'hôpital.

Une étude prospective contrôlée à double insu récemment publiée s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité de l'utilisation de l'ursodiol pour la prévention de la cholestase associée à la nutrition parentérale chez une population de nouveau-nés prématurés⁸. Cette étude a démontré une diminution continue et significative de l'activité de la GGT dans le groupe traité, alors qu'une augmentation de celle-ci suivie d'une légère diminution a été notée lorsque les patients étaient sous nutrition parentérale dans le groupe placebo. Dans notre étude, nous n'avons pas été en mesure d'évaluer l'impact de l'ursodiol sur l'activité de la GGT et des autres enzymes hépatiques, puisque ces enzymes ne sont pas dosées de façon systématique et continue dans le cadre des soins usuels. Ainsi, le diagnostic de cholestase utilisé pour cette revue d'utilisation repose sur l'obtention d'une valeur biologique de bilirubine conjuguée supérieure à 33 $\mu\text{mol/l}$. Ce critère diagnostique a d'ailleurs été choisi précédemment par d'autres chercheurs³⁻⁴. Les signes cliniques (ictère, prurit) ne sont généralement pas décelables chez les nouveau-nés et sont également peu spécifiques.

La cholestase est une complication que l'on rencontre fréquemment aux unités de soins intensifs néonataux, pouvant affecter jusqu'à 60 % des enfants prématurés recevant de l'alimentation parentérale durant plus de deux semaines⁵. Le diagnostic de cholestase associée à la nutrition parentérale se fait par exclusion des autres causes possibles, comme les causes virales, septiques, toxiques ou par obstacle. Nos données ne permettent pas de déterminer précisément l'origine de la cholestase dans notre population.

L'ursodiol possède des propriétés cytoprotectrices pour les hépatocytes, accroît le flux biliaire et aurait probablement un effet modulateur sur la fonction immunitaire^{1,2}. Cet acide biliaire diminue également la sécrétion biliaire de cholestérol et l'absorption intestinale de cholestérol². Bien que son utilisation pour le traitement de la cholestase en néonatalogie ait peu fait l'objet d'articles bien documentés, son emploi repose néanmoins sur l'expérience dans la population pédiatrique et adulte et sur l'absence de solution de remplacement. Ce traitement semble par ailleurs posséder un profil de tolérance favorable. En effet, dans cette étude, aucune interruption de traitement n'a pu être imputée à une mauvaise tolérance de l'ursodiol, de même qu'aucun effet indésirable n'a été noté lors de notre collecte. Seule l'équipe d'Al-Hathlol rapporte trois cas de diarrhée légère à la suite de l'usage d'ursodiol⁴.

Certaines questions demeurent encore en suspens quant à la prise en charge de la cholestase néonatale : est-il préférable de tenter de renverser le processus cholestatique avec un médicament comme l'ursodiol, ou serait-il plus judicieux d'améliorer la prise en charge des conséquences de la cholestase, comme la compensation de possibles déficits en vitamines liposolubles? Levine et ses collaborateurs ouvrent également la voie sur le rôle que peut jouer la nutrition entérale dans la résolution de la cholestase⁵. Dans ce contexte, l'intérêt d'une étude à répartition aléatoire et prospective sur l'efficacité de l'ursodiol pour traiter la cholestase néonatale prend tout son sens. Comme suite à cette revue d'utilisation, notre équipe clinique composée de médecins et de pharmaciens a entrepris un essai clinique à répartition aléatoire de 24 mois, pour comparer l'ursodiol au placebo. Cette revue d'utilisation illustre l'importance de revoir l'usage de médicaments en pédiatrie et peut contribuer à établir des balises pour la réalisation d'essais cliniques.

Cette revue d'utilisation comporte des limites. Compte tenu de la taille restreinte de l'échantillon et de son caractère rétrospectif, la revue ne permet qu'une description de l'utilisation mais pas une évaluation de l'efficacité de l'ursodiol.

Conclusion

Il existe peu de données publiées sur l'utilisation de l'ursodiol en traitement de la cholestase néonatale. Cette revue d'utilisation rétrospective décrit l'utilisation d'ursodiol sur un échantillon de 30 bébés dans un centre mère-enfant au Québec. Une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire est requise pour déterminer l'efficacité de l'ursodiol chez cette population.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-89.
2. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;204:1-15.
3. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004;145:317-21.
4. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J* 2006;47:147-51.
5. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:549-53.
6. Bussières JF, Lebel D, Prot-Labarthe S, Bouche V, Nguyen B, Litalien C. Nouvelle méthode de revue d'utilisation de médicaments : application au pantoprazole intraveineux en réanimation pédiatrique. *Journal de Pharmacie Clinique* 2007;26:1-9.
7. Cocjin J, Vanderhal A, Sehgal S. Ursodeoxycholic acid therapy for total parenteral nutrition-associated cholestasis in the neonate (abrégé). *Gastroenterology* 1993;104:615.
8. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:228-31.
9. Gazette du Canada. Règlement modifiant le règlement sur les aliments et drogues. <http://canadagazette.gc.ca/partI/2006/20060617/html/regle4-f.html> (site visité le 4 février 2009).

Abstract

Objective: To describe the use of ursodeoxycholic acid in the neonatal care unit of our hospital centre and to report the adverse effects associated with ursodiol in this population.

Background: A retrospective drug use review was carried out in the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (Montreal, Quebec), a mother-infant tertiary care hospital with 500 beds, 57 of which are in neonatology. Of 105 patients known to have had a conjugated bilirubin value greater than 33 $\mu\text{mol/L}$, 41 had received ursodiol over a period of two years, from January 1, 2005 to December 31, 2006. Thirty of the patients treated were randomly selected. Administration of ursodiol had taken place, on average, 20 days [0–42] after the appearance of cholestasis. The average daily ursodiol dose was 22 ± 5 mg/kg, administered twice daily in 24 patients out of 30 (80%), three times a day in five patients (17%), and four times a day for one patient (3%). Thirteen patients (43 %) left the hospital while still being treated with ursodiol.

Conclusion: There is little published information on the use of ursodiol in treating neonatal cholestasis. This retrospective review describes the use of ursodiol in a sample of 30 babies in a Quebec mother-infant centre. A randomized, placebo-controlled study is required in order to determine the efficacy of ursodiol in this population.

Key words: ursodeoxycholic acid, newborns, drug use review, cholestasis.