

INSUFFISANCE HEPATIQUE NEONATALE

(nouveau-né < 28jours, Patient non connu)

Téléphone, uniquement si le certificat d'urgence n'est pas compris.



Etiquette

1 DEFINITION ET SYMPTOMES

- Rare et sévère d'une façon générale, elle est définie par des facteurs < 50% par rapport à la valeur attendue pour l'âge après correction d'une éventuelle carence en vitamine K (10 mg IV ou IM).
- L'encéphalopathie hépatique est souvent absente chez le nouveau-né. Les signes neurologiques, s'ils sont présents, sont liés à une détresse hémodynamique, des hypoglycémies, ou à la cause de l'insuffisance hépatique. Risque de saignement intracrânien important.
- A cet âge, les causes sont variées mais dominées par les **anoxies néonatales**, les « **hémochromatoses néonatales** » par allo-immunisation (gestational alloimmune liver disease GALD), les **infections herpétiques** et les **cytopathies mitochondriales**.

Diagnostics différentiels : hypovitaminose K, CIVD (thrombopénie, facteur V diminué), déficits congénitaux de la coagulation

Les signes cliniques d'une insuffisance hépatocellulaire néonatale peuvent être trompeurs chez un bébé en bonne santé apparente. Ils peuvent être présents dès la naissance ou s'installer après un intervalle libre de quelques jours ou semaines de vie : hypoglycémie, détresse néonatale, refus de téter ou mauvaises prises alimentaires, hypotonie, ictère +/- à bilirubine conjuguée.

2 TRAITEMENTS A METTRE EN PLACE EN URGENCE

- **Transfert systématique vers une unité de soins intensifs néonataux ou de réanimation néonatale et appel de l'hépatologue.**
- **Pose de voie centrale**
- **Alimentation : exclusion des lipides, protéines, fructose et galactose** au moins 24-48h jusqu'à réception des premiers résultats étiologiques. A réévaluer rapidement avec avis spécialisé. Exclusion de toute prise de Galactose (laits classiques) et de fructose (saccharose) jusqu'à exclusion d'une galactosémie et d'une intolérance héréditaire au fructose. Possibilité de maintenir une nutrition entérale et/ou des biberons de glucose. Ne pas oublier de reprendre les protéines après J3; si TP<25% limiter les apports à 1 g/kg/j.
- **Perfuser avec du Polyionique G10%** (10 mg/kg/min de glucose soit 6ml/kg/h) avec des électrolytes habituels. Pas de protéine ni de lipide en IV à la prise en charge initiale.
- Injection 10 mg de **vitamine K** en IVD, à renouveler une fois par semaine.
- Traitement par **Aciclovir IV (20 mg/kg/8h)** dans l'attente des résultats virologiques.
- **Rechercher et traiter une infection néonatale bactérienne** (en particulier E. Coli dans la galactosémie). Discuter une antibioprophylaxie et une prophylaxie antifongique (Mycamine 2 mg/kg/j), en fonction de la sévérité.
- L'insuffisance hépatique peut se compliquer d'un syndrome hémorragique (encore majoré si thrombopénie) ou thrombotique. Chez le nouveau-né, perfuser systématiquement en PFC pour prévenir le risque d'hémorragie intracrânienne.
- Traitements spécifiques éventuels :
 - **Si suspicion hémochromatose néonatale** par allo-immunisation (Insuffisance hépatique avec cirrhose, ictère, sans intervalle libre) : Envisager exsanguino-transfusion (2 masses-sanguines) et injection d'Ig polyvalentes (1g/kg) en urgence.
 - Si **hyperammoniémie > 100µmol/L: Benzoate de sodium IV** continu. Débuter par une dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures puis 250 à 500 mg/kg/24h. Prélever un contrôle de l'ammoniémie à la fin de la dose de charge.
 - **Carnitine si suspicion déficit oxydation des acides gras** (hypoglycémie, rhabdomyolyse, atteinte cardiaque): Levocarnil 50 mg/kg/j en IVC ou fractionné en 4 prises, per os ou IV.
 - **Orfadin si suspicion tyrosinémie** (intervalle libre de quelques semaines, cirrhose, augmentation PAL, tubulopathie, élévation αFP): NTBC 1 mg/kg/j en 2 prises.

3 SURVEILLANCE

- Prise en charge en réanimation, par une équipe spécialisée.
- Scope ECG/SaO2/FR/TA; et surveillance diurèse rapprochées
- Maintien de la normothermie
- Surveillance de la glycémie+++
- Surveillance neurologique (risque d'œdème cérébral). Ne pas hyperhydrater, ne pas perfuser de soluté hypotonique. Surveillance des dopplers transcrâniens au moindre doute d'hypertension intra-cranienne.
- Surveillance biologique/6h : au minimum GDS, ionogramme sanguin, bilan hépatique et hémostase complète
- Correction des troubles ioniques éventuels, ne pas surcharger en sel (risque d'ascite). L'apport énergétique doit rester soutenu en prévention de la dénutrition et doit être adapté aux orientations étiologiques.

4 ENQUETE ETIOLOGIQUE

- Il est essentiel de recueillir les éléments anamnestiques familiaux et obstétricaux; de déterminer s'il existe ou non un intervalle libre depuis la naissance; de repérer la présence de signes neurologiques, de signes de cirrhose (foie dur à contour bosselé +/- nodulaire, splénomégalie, thrombopénie, ascite, circulation collatérale cutanée); de connaître le niveau des transaminases et de la bilirubine conjuguée (BC).
- La liste des étiologies se révélant par une insuffisance hépatique néonatale est longue, hétérogène et regroupe des maladies rares. Il faut toujours échanger rapidement avec un centre expert. Il faut d'abord concentrer son enquête sur les maladies traitables puis sur les maladies non traitables qui pourraient constituer une contre-indication à une transplantation hépatique.
- Les principales étiologies (avec les maladies traitables) sont décrites dans le tableau ci-dessous (liste non exhaustive).
- La cause reste parfois non identifiée. **S'assurer que le bilan étiologique soit exhaustif et garder de l'ADN.**

5 BILAN ETIOLOGIQUE A REALISER

Bilan de base à réaliser en urgence devant toute insuffisance hépatique néonatale: (*les examens en italique ne sont pas systématiques et seulement selon l'orientation après avis spécialisé*)

Récupérer le résultat du Guthrie auprès du centre de dépistage néonatal.

Bilan sanguin:

- GDS, Glycémie, Ammoniémie, lactatémie
- Ionogramme sanguin, calcium, albuminémie. Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée)
- Acides biliaires sériques
- TP, facteur V, II, VII, X, fibrinogène, INR, D Dimères
- NFS plaquettes réticulocytes, test de Coombs
- CPK, ferritinémie, alphafoetoprotéine, triglycéridémie
- PCR herpes et entérovirus sang
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques. Profil d'acylcarnitines plasmatiques.
- Spot test Galactosémie avant transfusion (sinon récupérer Guthrie du dépistage). Gal-1P
- Tube hépariné pour plasma (centrifuger et congeler). Prélever un buvard (Guthrie) avant transfusion
- Prélever ADN (tube EDTA) à conserver
- *Isoélectrofocalisation de la transferrine*
- *Oxystérol et lysosphingomyéline plasmatique*
- *Rapport REDOX, acides gras libres, corps cétoniques (bêta OH butyrate, acéto-acétate) plasmatiques (si suspicion de cytopathie mitochondriale)*

Retrouver la rubrique
Urgence du site G2M



Urines et selles:

- BU et ionogramme urinaire
- PCR entérovirus selles
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Congeler des urines
- *Succinylacétone urinaire (si suspicion de tyrosinémie), Acide orotique urinaire, Polyols urinaires.*
- *Chromatographie des acides biliaires urinaires (si cholestase sévère à GGT normale et acides biliaires sériques non élevés)*

Imagerie et examens complémentaires:

- Echographie doppler hépatique (indispensable) : recherche de signes de cirrhose (splénomégalie, ascite, foie nodulaire)
- Echocardiographie (indispensable en urgence)
- *IRM cérébrale (+spectro), IRM abdominale avec mesure du contenu en fer extra-hépatique (si cirrhose néonatale)*
- *Examen ophtalmologique*
- *Biopsie des glandes salivaires accessoires (coloration de Perls: recherche d'arguments pour une « hémochromatose néonatale »)*

Si décès: - 5 mL sang sur EDTA T° ambiante pour panels de gènes. Biopsie de peau pour culture de fibroblastes (conservé dans milieu de culture ou serum phy stérile à T° ambiante). Discuter biopsie hépatique en fonction de la situation. Discuter biopsie de muscle en cas de suspicion de maladie mitochondriale. Avis à heures ouvrables pour envoi des prélèvements.

- Devant une insuffisance hépatique dans les premières 24 heures de vie, évoquer en 1^{er} lieu:
 - « Hémochromatose néonatale » ou GALD
 - Hépatite infectieuse, et surtout herpétique et entérovirus (Coxsackie)
 - Maladies mitochondriales
 - Lympho-histiocytose familiale
- Devant une insuffisance hépatique avec intervalle libre, évoquer des maladies d'intoxication:
 - Galactosémie
 - Tyrosinémie
 - Intolérance héréditaire au fructose (« fructosémie »)
 - Déficit de la bêta-oxydation des acides gras
 - Déficit du cycle de l'urée
 - Anomalie de synthèse des acides biliaires
- En l'absence d'orientation étiologique sur les bilans réalisés, des causes génétiques spécifiques sont à rechercher

COORDONNEES:

La nuit, seule les équipes médicales peuvent appeler pour des situations d'urgence et seulement si le certificat d'urgence n'est pas compris ou si l'état clinique ou le résultat du bilan sont inquiétants. Anticiper les appels avant la nuit autant que possible.

Les questions de secrétariat se traitent via le secrétariat médical en semaine ou par un e-mail adressé au médecin métabolicien référent du patient.

Certificat remis le

Dr



6 LISTE DES ETIOLOGIES A EVOQUER

Etiologies	Biologie				Echographie hépatique	Anamnèse, autres atteintes d'organe	Biologie spécifique	Traitement
	ASAT/ ALAT	BC	AFP	Ferritine				
Sans intervalle libre								
« Hémochromatose néonatale » GALD	N ou ↑	↑↑	↑↑ ↑	↑↑ (800-7 000 ng/ml)	Foie hétérogène Cirrhose IRM: fer hépatique et extra-hépatique (pancreas, surrénales)	> 2 ^{ème} grossesse RCIU- prématurité/anasarque/oligoamnios/ hydramnios Anomalies rénales Hypoalbuminémie	--	Ig IV + Exsanguino-transfusion <i>(Récurrence 80% après cas index: Ig IV chez la mère aux 2^e-3^e trimestres)</i>
Déficit en trans-aldolase	↑ ou ↑↑	↑↑	↑	N	Foie hétérogène Splénomégalie Cirrhose	RCIU/anasarque/oligoamnios/ hydramnios Cutis laxa, Hypertrichose, dysmorphie Atteinte médullaire ou rénale ou cardiaque	Polyols urinaires	--
Avec ou Sans intervalle libre								
Foie de choc	↑↑↑	↑ (2 ^{aire})		variable	--	Défaillance cardiaque Tr hémodynamiques / sepsis Conditions de naissance Défaillance autres organes	--	Attention, si atteinte cardiaque, pense à chercher la beta-ox
Hépatites infectieuses (intervalle libre > qq heures au moins) 1/ HSV 2/ Enterovirus	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑ (> 20 000 ng/ml)	Hépatomégalie Possible petite Splénomégalie	Possible atteinte neuro +/- multiviscérale Bactéries: CIVD plus que IHC Enterov: diarrhée chez la mère	PCR virales sang, selles, + chez la mère HSV, enterovirus, HHV6 Syphilis Bactéries	Aciclovir IV si HSV-VZV
Déficit d'oxydation des acides gras	↑	N		N	+/- hépatomégalie (cardiaque)	Hypoglycémie sans cétose, atteinte cardiaque, rhabdomyolyse	Acylcarnitines plasmatiques	Régime sans graisse Carnitine Riboflavine
Maladies mitochondriales	↑	↑	↑↑	↑↑	Foie hétérogène +/- Cirrhose	RCIU 30%, autre atteinte organe, neuro	Points redox sang, urines IRM cérébrale + spectroscopie (pic de lactate)	--
Lymphohistiocytose familiale	↑↑	↑↑	N	↑↑↑ (> 20 000 ng/ml)	Hépatomégalie Splénomégalie	SAM (hypoNa, thrombopénie, hyperTG, fibrinopénie)	Myélogramme	Avis spécialisé hémato (ttt urgent)
Déficit de synthèse des acides biliaires	↑	↑↑ GGT ↓	N	variable	--	Hypocholestérolémie Carence en vitamines AEDK Kystes rénaux	Dosage plasmatique Acides biliaires < 10 μM Chromatographie Acides biliaires urinaires	Acide cholique
Leucémie néonatale/réaction leucémoïde transitoire (RLT)	↑	↑↑	↑	variable	Hépatosplénomégalie	Cytopénies Hyperleucocytose Blastes T21 +++ (RLT)	Typage des blastes Recherche de mutation GATA1	Avis hématologique urgent
Avec intervalle libre								
Galactosémie	↑	↑↑ PAL ↑		variable	Foie hyperéchogène homogène	Prise de galactose Tubulopathie Cataracte Infection à E Coli	Spot test <u>(avant transfusion)</u> GAL-1P Galactitol U	Régime sans galactose
Tyrosinémie	↑	N ou ↑ PAL ↑	↑↑	variable	Foie hyperéchogène Cirrhose, nodules	Tubulopathie	Succinylacétone urinaire ou CAO urinaire	NTBC Régime hypoprotidique
Fructosémie	↑	N ou ↑		variable	Foie hyperéchogène	Prise de fructose / saccharose tubulopathie	--	Régime sans fructose/saccharose
Déficit du cycle de l'urée	↑	N		N		0	CAAp Acide orotique urinaire	Régime hypoprotidiques Traitements chélateurs

