

INSUFFISANCE HEPATIQUE (IH) DU NOURRISSON

(Patient non connu)

Etiquette

1 DEFINITION ET SYMPTOMES

- Elle est définie par un TP < 50% (INR>1,5 ; TQ ≥15s ; ou facteurs <50%) après correction d'une éventuelle carence en vitamine K (10 mg IV ou IM); elle est sévère si présence d'une encéphalopathie, ou si ou TP < 30% (INR>2 ; TQ ≥20s ; ou facteurs <30%) ou FV <50% (demi-vie longue). Les signes cliniques d'une IH chez le nourrisson peuvent être trompeurs chez un bébé en bonne santé apparente.
- La **gravité de l'IH est surtout neurologique**, plus rarement liée à un risque de saignement (TP <10% et si thrombopénie associée). L'atteinte neurologique peut être due à l'atteinte hépatique elle-même (rare chez le nourrisson), une détresse hémodynamique, des hypoglycémies, ou certaines pathologies métaboliques.
- A cet âge, les causes sont variées mais dominées par les **maladies héréditaires du métabolisme** (déficit du cycle de l'urée, déficit de beta-oxydation des acides gras, tyrosinémie, fructosémie, galactosémie...), les **causes infectieuses**, cardiaques et hématologiques (lymphohistiocytose...). Les causes auto-immunes sont rares à cet âge. Evoquer aussi les causes toxiques (anti-épileptiques: s'interroger sur une maladie métabolique sous-jacente; paracétamol rarement à cet âge ...) et rares causes vasculaires.
- **Diagnostiques différentiels** : hypovitaminose K, déficits congénitaux de la coagulation, CIVD.

2 TRAITEMENTS

- **Transfert systématique vers une unité de soin intensifs ou de réanimation pédiatrique et appel de l'hépatologue. Discuter rapidement un KTC.**
- **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. Possibilité de maintenir une nutrition entérale à base de glucose (ex. eau et dextrine maltose, gastro-protecteur). 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 soit 6ml/kg/h, à concentrer dès que KTC) avec des électrolytes habituels. Pas de protéines ni de lipides en IV initialement.
- Injection 10 mg de **vitamine K** en IVD, à renouveler une fois par semaine.
- **Ne perfuser du PFC qu'en cas de saignement ou en prévision d'un geste interventionnel lourd** (pour permettre la surveillance du TP).
- Risque infectieux important, discuter une antibioprofylaxie (Cefotaxime) et une prophylaxie antifongique (Mycamine 2 mg/kg/j) si TP < 30%. Toute fièvre impose un bilan infectieux large et une antibiothérapie probabiliste.

Traitements spécifiques selon l'orientation étiologique :

- **Si hyperammoniémie > 100 μmol/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 (max 12g/24h). contrôle de l'ammoniémie à la fin de la dose de charge.
- **Si suspicion de déficit d'oxydation des acides gras** (hypoglycémie, rhabdomyolyse, atteinte cardiaque): **Apports glucidiques** 8 à 10 mg/kg/min indispensables et **Levocarnil** 50 mg/kg/j en IVC ou fractionné en 4 prises, per os ou IV.
- **Si suspicion de tyrosinémie** (intervalle libre > 2 semaines, augmentation PAL, souvent thrombopénie, tubulopathie proximale, élévation αFP, foie nodulaire): **Orfadin (NTBC)** 1 à 2 mg/kg/j en 2 prises.
- Si infection virale à HSV ou VZV : aciclovir 20 mg/kg/8h en IV ; si infection à adénovirus : cidofovir 5 mg/kg.
- Si intoxication au paracétamol : **N-Acétylcystéine IV** 150mg/kg sur 1 heure puis 50mg/kg sur 4 heures suivantes puis 100mg/kg sur 16 heures suivantes (cf protocole local).
- Si cardiopathie ou trouble hémodynamique : traitement étiologique et support vasopresseur ou cardiotrope.

3 SURVEILLANCE

- Prise en charge en réanimation, par une équipe spécialisée.
- Scope ECG/SaO2/FR/TA; surveillance diurèse rapprochée.
- Maintien de la normothermie.
- **Surveillance de la glycémie+++** (hypoglycémies fréquentes à la phase initiale).
- **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. EEG.
- 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, de repérer la présence de signes neurologiques, d'hépatopathie chronique (splénomégalie, circulation collatérale, ascite), de connaître le niveau des transaminases et de la bilirubine conjuguée (BC). L'absence d'élévation franche de la bilirubine oriente vers une maladie métabolique.
- La liste des étiologies se révélant par une insuffisance hépatique du nourrisson 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 (maladie mitochondriale, maladies hématologiques, maladie de Niemann-Pick C).
- Les principales étiologies 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

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

Bilan de base à réaliser en urgence devant toute insuffisance hépatique du nourrisson : (les examens en italique ne sont pas systématiques et seulement selon l'orientation après avis spécialisé- si orientation diagnostique clinique évidente, rediscuter certains de ces examens après avis spécialisé)

Bilan sanguin:

- GDS, Glycémie, Ammoniémie, lactatémie
- Ionogramme sanguin, calcium, protidémie, albuminémie, urée, créatinine
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée) et acides biliaires totaux sériques
- TP, facteurs V, II, VII, X, fibrinogène, INR, D-Dimères
- NFS-plaquettes réticulocytes, Test de Coombs
- CPK, ferritinémie, alpha-foetoprotéine, triglycéridémie, cholestérolémie
- PCR entérovirus, adénovirus, EBV, CMV, HHV6, HHV8, HSV, VZV, parvovirus B19, VHE
- Sérologies: VHB, VHA (IgM), VHE (IgM), bilan infectieux à orienter selon la clinique et l'interrogatoire (dengue, fièvre jaune)
- Chromatographie des acides aminés plasmatiques. Profil d'acylcarnitines plasmatiques
- Spot test galactosémie (avant toute transfusion) / Tube hépariné pour plasma (centrifugé et congelé). Gal-1P
- Electrophorèse des protéines sériques / IgG
- Paracétamolémie
- Toxiques (notamment valproate)
- Prélever ADN (tube EDTA) à conserver
- Auto-AC : anti-nucléaires, anti-LKM, anti-muscle lisse, anti-cytosol
- *Isoélectrofocalisation transferrine sérique*
- *Oxystérol et lysosphingolipides plasmatiques (si splénomégalie ou si pas de cause évidente)*
- *Rapport REDOX = Lactate/pyruvate, acides gras libres, corps cétoniques (bêtaOHbutyrate, acéto-acétate) plasmatiques (si suspicion de cytopathie mitochondriale)*

Urines :

- BU et ionogramme urinaire
- Chromatographie des acides organiques urinaires, acide orotique urinaire. Succinylacétone urinaire
- Toxiques urinaires
- *Chromatographie des acides biliaires urinaires (si GGT < 100 U/L et acides biliaires sériques bas)*
- *Polyols urinaires*
- Congeler des urines

Imagerie et examens complémentaires:

- Echographie doppler hépatique (indispensable): recherche de signes de cirrhose (splénomégalie, ascite, foie nodulaire)
- Echocardiographie (indispensable)
- IRM cérébrale (+ spectro) : à discuter surtout si aggravation et discussion de greffe (IRM pathologique pouvant conduire à récuser la greffe hépatique)
- EEG à visée pronostique
- (Biopsie hépatique : indication et procédure à discuter avec l'hépatologue, nécessite fréquemment une voie transjugulaire)

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.



Attention, différencier syndrome de Reye (= sans ictère, évocateur de maladie métabolique), de l'insuffisance hépatique ictérique (plutôt autres causes, dont infectieuses)

→ Devant toute insuffisance hépatique chez un nourrisson, évoquer des maladies d'intoxication endogène:

- Intolérance héréditaire au fructose (« fructosémie »)
- Tyrosinémie de type I
- La galactosémie est souvent plus précoce (avant 1 mois de vie)
- Syndrome de Reye: déficits du cycle de l'urée, déficit d'oxydation des acides gras

→ Les causes infectieuses fréquentes, cardiaques et hématologiques

→ Et chercher les toxiques exogènes (paracétamol...)

→ 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

Diagnostic	Points clés orientant le diagnostic	Bilan diagnostique (+ génétique)	Traitement
Maladies héréditaires du métabolisme			
Tyrosinémie	AFP très augmentée Foie hyperéchogène et nodulaire (cirrhose) Tubulopathie proximale Intervalle libre Dépistée depuis 2023	Succinylacétone et acide delta-aminolévulinique urinaires Et/ ou CAO urinaire	NTBC Régime hypoprotidique
Fructosémie (intolérance héréditaire au fructose)	Vomissements Foie hyperéchogène ATCD de prise de fructose /saccharose (SRO +++) Tubulopathie Hypoglycémie à l'ingestion de fructose Normalisation rapide de l'hémostase après arrêt de fructose	Génétique (si Iso-électrophorèse ou Western Blot de la transferrine anormale, réalisée pour rechercher un CDG: doit faire évoquer une fructosémie ou une galactosémie)	Régime sans fructose/ saccharose
Galactosémie	Ictère AFP augmentée Infection à E.coli (ex. pyélonéphrite) Cataracte Intervalle libre >4j	Spot test = dosage sanguin de l'activité galactosyl-1-transférase (avant toute transfusion) Tube hépariné pour plasma (centrifugé et congelé)	Régime sans lactose/galactose
Déficit d'oxydation des acides gras	Hypoglycémie sans cétose, atteinte cardiaque, rhabdomyolyse, hyperammoniémie, bilirubine normale, syndrome de Reye	Acylcarnitines plasmatiques CAO urinaire	Limitation du jeûne Régime sans graisses (AGCL) Carnitine Riboflavine
Déficit du cycle de l'urée	Signes neurologiques Hyperammoniémie +++ , bilirubine normale, syndrome de Reye	CAAP Acide orotique urinaire	Perfusion glucido-lipidique Arrêt des protéines Traitements chélateurs +/- dialyse
Maladies mitochondriales	RCIU, autre atteinte organe, neuro Foie hétérogène +/- Cirrhose, hypoglycémie, hyperlactacidémie, AFP très élevée	Points redox sang et LCR (lactate ↑), IRM cérébrale avec spectroscopie (pic de lactate)	--
Maladie de Wolman (déficit lipase acide lysosomale)	Diarrhée, stéatorrhée Stéatose, Cirrhose Bilan lipidique (HDL bas)	Calcifications surrénales Dosage lipase acide lysosomale	Enzymothérapie
Niemann-Pick C	Cholestase marquée, splénomégalie (sans cirrhose)	Oxystérols plasmatiques Lysosphingolipides	À discuter
Déficit en transaldolase	RCIU, anasarque, oligoamnios, Cutis laxa, Dysmorphie Foie nodulaire, splénomégalie Cardiomyopathie	Polyols urinaires	--
MPI-CDG	Vomissements, diarrhée +/- hypoglycémie, fibrose hépatique Déficit en protéines C, S, antithrombine	Iso-électrophorèse ou Western Blot de la transferrine (serum)	Mannose
Autres à évoquer: Glycogénose type IV. Autres CDG, Niemann-Pick A et B, maladies peroxysomales (plutôt cholestase), déficit en transaldolase			
Hépatopathies non métaboliques			
Hépatites infectieuses	Élévation importante des transaminases Thrombopénie si CIVD (avec V bas, VII normal)	PCR entérovirus, HHV6, HSV, VHE, adénovirus, parvovirus B19, VZV Sérologie VHB (>J45), VHA (IgM), VHE (IgM)	Aciclovir IV si HSV-VZV Cidofovir si adénovirus
Défaillance hémodynamique	Choc cardiogénique, septique Insuffisance cardiaque Transaminases extrêmement élevées (penser aussi à déficit d'oxydation des acides gras)	Echocardiographie	Traitement étiologique
Cholestases génétiques (PFIC2, déficit en FXR)	Cholestase majeure, cirrhose, nodules, AFP très élevée, GCH	Histologie hépatique, génétique	Transplantation hépatique
Toxiques	Interrogatoire Paracétamol : transaminases extrêmement élevées	Toxiques sanguins et urinaires Paracétamolémie	Paracétamol : N-acétyl-cystéine Antidotes spécifiques (Si intox à l'amanite phalloïde : Silibinine IV (LEGALON-SIL® en ATU) 5 mg/kg/perfusion sur 2h x 4/jour)
Déficit de synthèse des acides biliaires (surtout déficit en 3-oxo-Δ4)	Cholestase sévère, intervalle libre Carence profonde en vitamine ADEK GGT normales	Acides biliaires plasmatiques < 10 μM Chromatographie Acides biliaires urinaires	Acide cholique
Lympho-histiocytose familiale Lymphome Leucémie	Syndrome d'activation macrophagique (hypoNa, thrombopénie, hyperTG, fibrinopénie, ferritine ↑↑↑) Hépatosplénomégalie	NFS plaquette Hyperferritinémie myélogramme	Avis spécialisé hématologique (ttt urgent) Contre-indication à la greffe
Anomalie du trafic du reticulum endoplasmique et du golgi (NBAS)	IHA récurrentes, déclenchées par la fièvre	Génétique	N-acétyl-cystéine
Hépatites auto-immunes	Très rare quand < 2 ans ATCD auto-immunité Anémie hémolytique Coombs positif Foie sain ou cirrhose Hypergammaglobulinémie	Ac anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM1, anti-cytosol Coombs Biopsie hépatique à discuter	Prise en charge très spécialisée Traitement immunosuppresseur