

Insuffisance hépatique néonatale

Clinique

L'insuffisance hépatique du nouveau-né est rare, grevée d'une mortalité élevée. Les signes cliniques (difficultés alimentaires, vomissements, geignements) sont peu spécifiques. L'ictère peut apparaître secondairement, être minime, ou d'origine extra-hépatique. Il faut donc réaliser un bilan d'hémostase pour évaluer la fonction hépatique devant toute détresse du nouveau-né, car le mode de révélation n'est pas spécifique.

Une insuffisance hépatique est suspectée devant une anomalie de la coagulation ne répondant pas à l'injection de vitamine K (2-5 mg IV ou SC). Attention aux autres causes de coagulopathie, anomalies congénitales de la coagulation, coagulation intra-vasculaire disséminée (thrombopénie), auto-anticorps transmis par la mère.

Biologie

- Taux de prothrombine (TP) à interpréter en fonction de l'âge post-natal (*cf tableau I*)
 - o Facteur VII : dépendant de la vitamine K, 1/2 vie courte (3-5 heures)
 - o Facteur II : dépendant de la vitamine K, 1/2 vie intermédiaire
 - o Facteur V : non dépendant de la vitamine K, 1/2 vie longue
- Albumine : 1/2 vie 2-3 semaines
- Facteur VII bas, facteur V et albumine normaux : processus récent
- Facteurs VII et V, et albumine basse : processus > 3 semaines
- Tous facteurs (V plus que VII) + plaquettes, abaissés : coagulation intra-vasculaire disséminée
- Enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) : *cf tableau II*

Tableau I. Hémostase en fonction de l'âge post-natal (Hathaway 1970, Huault 1988)

	II %	V %	VII %	TP en s (enfant 12-14 s)
Prématuré (1500-2000 g) J0	25	67	37	17 (+/- 85%)
NN à terme J0	41	92	56	16 (+/- 90%)
NN 48 heures	46	105	20	17,5 (+/- 85%)

Diagnostic étiologique et traitement

A. Nouveau-né < 7 jours

Tableau II. Caractéristiques cliniques et biologiques en fonction de la cause (Taylor et Whittington, 2016)

	<i>Gestational alloimmune liver disease (GALD) = « hémochromatose néonatale »</i>	Herpès	Lymphohistiocytose familiale (<i>hemophagocytic lymphohistiocytosis HLH</i>)	Cytopathie mitochondriale
Age aux 1ers symptômes	J0, < J3	5-14 jours	variable, J0 possible	variable, souvent 1er mois ; J0 possible
Prématurité	70-90 %	non	non	non
RCIU	70-90 %	non	non	20-30 %
Autres organes	dysplasie rénale	cerveau	moelle	cerveau, cœur
Ascite	40-60 %	rare	non	non
Hépatomégalie	10-20 %	oui	oui	oui
Splénomégalie	10-20 %	Fréquent, petite	oui	non
Hypoglycémies	oui	fréquent	fréquent	oui
Coagulopathie	sévère	modérée à sévère	modérée à sévère	modérée à sévère
Ictère cholestatique	pas à la naissance, augmente ensuite	minime au début	modéré à sévère	modéré à sévère
ALAT	N ou < 100 UI	> 1 000 UI	> 1 000 UI	100 - 500 UI
Ferritine	800 - 7 000 ng/ml	> 20 000 ng/ml	> 20 000 ng/ml	variable
Alphafœtoprotéine	> 300 000 ng/ml	N (< 80 000 ng/ml)	N (< 80 000 ng/ml)	variable
Imagerie	Échographie : nodules, Arantius, IRM abdominale : fer extra-hépatique	-	-	IRM-spectrométrie cérébrale : lactates
Traitement (cf texte)	Ig IV + échange plasmatique	Acyclovir IV	Corticoïdes + ciclosporine	Aucun

1. *Gestational alloimmune liver disease (GALD)* = « hémochromatose néonatale ».
 - a. 2e grossesse (immunisation à la 1^{ère})
 - b. Échographie : foie nodulaire et persistance du canal d'Arantius (*ductus venosus*)
 - c. IRM : surcharge en fer hépatique et extra-hépatique : pancréas, surrénales ; biopsie des glandes salivaires accessoires (par ORL ou stomatologue)
 - d. Immunoglobulines IV (300-500 mg/kg, 1 ou 2 fois), échange plasmatique
 - e. Récurrence 80% après cas-index : Ig IV chez la mère aux 2e-3e trimestres
2. Infection à *Herpès simplex*
 - a. Intervalle libre depuis la naissance
 - b. PCR virale sang, LCR, prélèvements chez la mère
 - c. Traitement urgent par acyclovir IV sans attendre les résultats
3. *Lymphohistiocytose familiale (hemophagocytic lymphohistiocytosis HLH)*
 - a. Autosomique récessif
 - b. Syndrome d'activation macrophagique : hyponatrémie, thrombopénie, hypertriglycémie, fibrinopénie, ferritine très élevée
 - c. T activés dans le sang, myélogramme
 - d. Corticoïdes + ciclosporine
4. *Cytopathie mitochondriale*
 - a. Autosomique récessif ou transmis par la mère
 - b. Lactates élevés sang ± LCR
 - c. IRM cérébrale + spectrométrie (pic de lactates)
5. *Anomalie de synthèse des acides biliaires*
 - a. Autosomique récessif
 - b. Plus souvent cholestase qu'insuffisance hépatique, intervalle libre
 - c. Dosage des acides biliaires sang (« anormalement » normaux), puis chromatographie sang et urines
 - d. Traitement par acide cholique
6. *Infection bactérienne sévère*
 - a. Problème plus thérapeutique que diagnostique
 - b. CIVD plutôt qu'insuffisance hépatique (thrombopénie)
7. *Infection à entérovirus*
 - a. Diarrhée chez la mère
 - b. Intervalle libre depuis la naissance
 - c. PCR selles + sang
8. *Déficit en transaldolase*
 - a. Autosomique récessif
 - b. RCIU souvent
 - c. *Cutis laxa*, hypertrichose, télangiectasies
 - d. Hépatosplénomégalie
 - e. Atteinte médullaire ou rénale
 - f. Polyols urinaires

B. Nourrisson de 7 à 30 jours

Tableau III. Causes d'insuffisance hépatique de 7 à 30 jours

Infection	Maladie métabolique	Maladie immunologique ou hématologique	Cause cardiaque
Herpès Entérovirus Autres virus (coxsackie...)	Maladies d'intoxication Protéines : - tyrosinémie - cycle de l'urée	Hémochromatose néonatale (<i>GALD</i>) Lymphohistiocytose familiale (<i>HLH</i>)	Insuffisance cardiaque Choc
Hépatite B ≥ J45 Infection bactérienne sévère	Glucides : - galactosémie - intolérance héréditaire au fructose Lipides : anomalie β-oxydation	Leucémie	(Anomalie β-oxydation sous-jacente ?)
	Organelles : - cytopathie mitochondriale - maladie peroxysomale - lysosomes : Niemann-Pick C Anomalie de synthèse des acides biliaires Déficit en transaldolase		
Syndrome de Reye			

1. Les mêmes causes que la 1^{ère} semaine, de révélation moins aiguë ou de diagnostic retardé. Herpès simplex et hémochromatose néo-natale (GALD) seulement avant 1 mois.

2. Maladies métaboliques

A : Maladies d'intoxication (par l'alimentation) = intervalle libre depuis la naissance.

- Toxicité mitochondriale plus que destruction = bilirubine normale (« syndrome de Reye ») ou peu élevée, transaminases souvent peu élevées, contrastant avec hémostasie effondrée ± ammoniémie très élevée.

a. Tyrosinémie

- autosomique récessive, dépistée depuis 2023
- anomalie du métabolisme des protéines
- foie nodulaire et gros reins à l'échographie
- alphafoetoprotéine très élevée
- chromatographie des acides aminés, acide delta-aminolévulinique sanguin, succinylacétone urinaire

b. Galactosémie

- autosomique récessive
- anomalie du métabolisme du galactose (lait)
- cataracte ? La révélation peut-être une pyélonéphrite à J8
- « spot-test » galactose : seulement si pas de transfusion
- dosage sanguin de l'activité galactosyl-1-transférase (si l'enfant a été transfusé, dosage chez les parents : 1/2 de la normale).

c. Intolérance héréditaire au fructose

- autosomique récessive
- seulement si l'enfant en a reçu : fruits, médicaments ?
- toujours nausées ou vomissements
- normalisation rapide de l'hémostasie après l'arrêt du fructose ; hypoglycémie à l'ingestion de fructose
- étude génétique.

d. Anomalie du cycle de l'urée

- anomalie du métabolisme des protéines
- surtout déficit en ornithine transcarbamylase (OTC), lié à l'X : extrêmement grave chez le garçon
- troubles de conscience, au maximum coma
- syndrome de Reye : bilirubine normale, hyperammoniémie +++
- acide orotique urinaire, chromatographie des acides aminés.

e. Anomalie de la β -oxydation des acides gras (certaines dépistées)

- syndrome de Reye : bilirubine normale
- ± augmentation des CPK et atteinte cardiaque
- profil des acylcarnitines (papier Guthrie).

B : Maladies peroxysomales. Plutôt tableau de cholestase néonatale

C : Niemann-Pick type C. Plutôt tableau de cholestase néonatale.

3. Infections

a. Virus

- Hépatite B
 - nourrisson > J45 : durée d'incubation après contamination néonatale et sérovaccination « ratée »
 - Ag HBs mère et enfant
- Autres virus
 - Herpès simplex cf*
 - o entérovirus, coxsackie...

b. Bactéries : infection bactérienne sévère ++

Ne pas confondre consommation périphérique (V bas car 1/2 vie longue, VII normal, thrombopénie) et insuffisance hépatique (VII bas, ± II, ± V)

4. Syndrome de Reye

- Syndrome viral puis vomissements puis encéphalopathie, sans ictère.
- Hyperammoniémie +++ : risque neurologique ++ (œdème cérébral)
- Infection virale déclenchante : varicelle, grippe ?
- Toxique : aspirine ? Autre AINS ?
- Maladie métabolique sous-jacente ? cf ci-dessus

5. Cause hématologique

- Lymphohistiocytose familiale (hemophagocytic lymphohistiocytosis HLH): cf plus haut
- Hémopathie maligne : frottis sanguin ± médullaire

6- Cause cardio-vasculaire

- Insuffisance ventriculaire gauche aiguë, congénitale ou acquise
- Problème généralement plus thérapeutique que diagnostique
- TP effondré, transaminases extrêmement élevées (> 10 000 UI), pas d'ictère
- Penser à un déficit de la β -oxydation des acides gras.

Que faire en urgence ?

Diagnostic : cf plus haut

- Biopsie hépatique ? Rarement utile, toujours dangereuse
- Selon orientation diagnostique : génétique (génomique, exome) en urgence, si possible
- Selon évolution, discuter transplantation hépatique : rechercher contre-indications (maladie traitable médicalement, infection généralisée, atteinte neurologique sévère, certaines maladies métaboliques, maladie hématologique...)

Thérapeutique

- Dépend de l'importance de la coagulopathie.
- Si TP < 20-25% : passage en Réanimation.

- Risques :

- hypoglycémies : perfusion G10%, ou NEDC avec solution sucrée
- infections : ne pas hésiter pour antibiothérapie
- hémorragies :
 - éviter perfusion de plasma (surveillance TP) sauf:
 - nouveau-né : hémorragie intracrânienne
 - procédures agressives : biopsie musculaire, ponction lombaire, chirurgie
- surtout si thrombopénie associée
- ulcère de stress : la NEDC si possible est une bonne protection. Les IPP peuvent avoir des effets secondaires neurologiques.
- encéphalopathie hépatique (hyperammoniémie)
 - diagnostic pas facile chez le nouveau-né;
 - discuter traitement symptomatique de l'hyperammoniémie (apport en sel important);
 - Dialyse
- Si TP < 25%, limiter apport en protéides : < 1 g/kg
- Lactulose ou macrogol 1/4-1 sachet 3 fois par jour : efficacité = diarrhée = à discuter
- Arrêt nutrition orale ± entérale si progression de l'encéphalopathie : risque d'inhalation
- Alimentation sans galactose sans fructose, jusqu'au diagnostic, normo-calorique, hypo-protidique
- Selon évolution, discuter transplantation hépatique (cf plus haut)