

## INSUFFISANCE HEPATIQUE NEONATALE (Patient non connu)

### 1 DEFINITION ET SYMPTOMES

Elle est définie par un INR > 1,5 (TQ  $\geq 15s$  ; TP ou facteurs < 50%) en présence d'une encéphalopathie ou INR > 2 (TQ  $\geq 20s$  ; TP ou facteurs < 30%) en absence d'encéphalopathie chez un nouveau-né < 28 jours. L'encéphalopathie hépatique est souvent absente chez le nouveau-né. Les signes neurologiques, s'ils sont présents, sont souvent liés à une détresse hémodynamique ou à la cause de l'insuffisance hépatique. 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 maladies héréditaires du métabolisme.

Diagnostiques différentiels : hypovitaminose K, 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 peut-être absent.

### 2 TRAITEMENTS A METTRE EN PLACE EN URGENCE

- **Transfert systématique vers une unité de soin intensifs néonataux ou de réanimation néonatale et appel de l'hépatologue.**
- **Arrêt de l'alimentation** 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.
- **Perfuser avec du Polyionique G10%** (10 mg/kg/min 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.
- Traitement par **Aciclovir IV** dans l'attente des résultats virologiques.
- **Rechercher et traiter une infection néonatale bactérienne** (en particulier E. Coli dans la galactosémie)
- L'IHA peut se compliquer d'un syndrome hémorragique ou thrombotique. En cas de saignement ou de prévision d'un geste interventionnel lourd, perfuser en PFC (à discuter systématiquement chez le nouveau-né étant donné le risque d'hémorragie intracrânienne).
- Traitements spécifiques éventuels :
  - **Si suspicion hémochromatose néonatale** par allo-immunisation (Insuffisance hépatique avec ictère sans intervalle libre) : Envisager exsanguino-transfusion (2 masses-sanguines) et injection d'Ig polyvalentes (1g/kg) en urgence.
  - Si **hyperammoniémie > 100 $\mu$ mol/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 plusieurs semaines, augmentation PAL, tubulopathie, élévation aFP, foie nodulaire): NTBC 1 mg/kg/j en 2 prises.

### 3 SURVEILLANCE

- Prise en charge en réanimation, par une équipe spécialisée
- Scope ECG/SaO<sub>2</sub>/FR/TA; évaluation neurologique et surveillance diurèse rapprochées
- Maintien de la normothermie
- Surveillance biologique/4-6h : au minimum GDS, ionogramme sanguin, bilan hépatique et hémostase complète
- Correction des troubles ioniques éventuels, maintien d'une normoglycémie, ne pas surcharger en sel (risque d'œdème), apports normo-volémiques. L'apport énergétique doit rester soutenu en prévention de la dénutrition et doit être adapté à la situation neurologique (risque œdème cérébral) et aux orientations étiologiques.

### 4 ENQUETE ETIOLOGIQUE

- L'enquête étiologique doit être exhaustive et orientée en fonction des données clinico-biologique initiales.
- 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, d'une splénomégalie; 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 non identifiée dans plus de 30% des cas. S'assurer que le bilan étiologique soit exhaustif et de 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)**

### Bilan sanguin:

- GDS, Glycémie, Ammoniémie, lactatémie
- Ionogramme sanguin, calcium, albuminémie. Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et conjuguée),
- TP, facteur V, II, VII, X, fibrinogène, INR, D Dimères
- NFS plaquettes réticulocytes, Coombs
- CPK, ferritinémie, alphafoetoprotéine, triglycéridémie, acides biliaires totaux sériques
- PCR herpes et entérovirus sang
- Chromatographie des acides aminés plasmatique. Profil d'acylcarnitine plasmatique
- 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 transferrine*
- *Chromatographie des acides biliaires plasmatiques*
- *Oxystérol et lysosphingomyéline plasmatique*
- *Rapport REDOX, acides gras libres, corps cétoniques (bêta OH butyrate, acéto-acétate) plasmatiques*

### Urines et selles:

- BU et ionogramme urinaire
- PCR HSV entérovirus urines et selles
- Chromatographie des acides organiques urinaires
- Congeler des urines
- *Succinylacétone urinaire, Etude des pentoses urinaires, Acide orotique urinaire, Polyols urinaires. Chromatographie des acides biliaires urinaires*

### Imagerie et examens complémentaires:

- Echographie doppler hépatique
- *Echocardiographie; IRM cérébrale (+spectro), IRM abdominale avec mesure du contenu en fer extra-hépatique*
- *Examen ophtalmologique*
- *Biopsie des glandes salivaires accessoires (Perls)*

**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). Biopsie de muscle pour histologie et western blot (muscle frais dans une compresse de serum physiologique T° ambiante), et muscle congelé (azote liquide). Avis à heures ouvrables pour envoi des prélèvements.

- Devant une insuffisance hépatique dans les premières 24 heures de vie, évoquer en 1<sup>er</sup> lieu:
  - Hémochromatose néonatale
  - Hépatite infectieuse, et surtout herpétique
  - Maladies mitochondriales
- Devant une insuffisance hépatique avec intervalle libre chez un nourrisson, évoquer des maladies d'intoxication:
  - Galactosémie
  - Intolérance héréditaire au fructose (« fructosémie »)
  - Tyrosinémie
  - Et aussi anomalie de synthèse des acides biliaires
- En l'absence d'orientation étiologique sur les bilans réalisés, des causes génétiques spécifiques sont à rechercher, gène *NBAS* et autres gènes apparentés.

6 LISTE DES ETIOLOGIES A EVOQUER

Etiologies	Biologie				Echographie hépatique	Anamnèse, autres atteintes d'organe	Biologie spécifique	Traitement
	ASAT/ALAT	BC	AFP	Ferritine				
<b>Sans intervalle libre</b>								
IHC post anoxique	↑↑↑	↑		variable	Non spécifique	Conditions de naissance Défaillance autres organes	--	--
Hémo-chromatose néonatale	N ou ↑	↑↑	↑↑	↑↑	Foie hétérogène Cirrhose	RCIU/anasarque/oligoamnios/ hydramnios Anomalies rénales ATCD grossesse antérieure Hypoalbuminémie	--	Exsanguino-transfusion Ig IV
Déficit en trans-aldolase	↑ ou ↑↑	↑↑	↑	N	Foie hétérogène Splénomégalie Cirrhose	RCIU/anasarque/oligoamnios/ hydramnios Cardiomyopathie. Cutis laxa. dysmorphie	Polyols urinaires	--
<b>Avec ou Sans intervalle libre</b>								
Hépatites infectieuses	↑↑↑	↑↑		↑↑↑	--	Possible atteinte neuro	PCR HSV, enterovirus, HHV6 syphilis	Aciclovir IV si HSV
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, autre atteinte organe, neuro	Points redox sang et LCR, IRM cérébrale	--
Défaillance cardiaque	↑↑↑	↑ (2 <sup>aire</sup> )		variable	--	Défaillance cardiaque	--	Possible cholangiopathie 2 <sup>aire</sup>
Lymphohistiocytose familiale	↑↑	↑↑		↑↑↑	Hépatomégalie Splénomégalie	SAM	--	Avis spécialisé hémato (ttt urgent)
Déficit de synthèse des acides biliaires		↑↑ GGT ↓				0	Dosage plasmatique Acides biliaires Chromatographie Acides biliaires	Acide cholique
<b>Avec intervalle libre</b>								
Galactosémie	↑	↑↑ PAL ↑		variable	Foie hyperéchogène homogène	Prise de galactose Tubulopathie Cataracte Infection à E Coli	Spot test (avant transfusion) GAL-1P Galactitol U	Régime sans galactose
Tyrosinémie	↑	N ou ↑ PAL ↑	↑↑	variable	Foie hyperéchogène 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