



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 266/16

INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE CHEZ L'ENFANT

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/12/2016

PAR

Mlle. SKALLI HOUSSAINI KHADIJA

Née le 08/01/1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Insuffisance hépatocellulaire – Enfant – Hépatites – Etiologies – Prise en charge

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme . LAKHDAR IDRISSI MOUNIA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. SOUILMI FATIMAZOHRRA	
Professeur de Pédiatrie	

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	11
GENERALITES	14
I. Rappel anatomo–fonctionnel	15
1. Anatomie du foie	15
2. La fonction du foie	18
2.1. Le lobule hépatique	18
2.2. La formation de la bile	21
II. Métabolisme hépatique	21
1. Mécanisme de l'insuffisance hépatocellulaire	21
2. Conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire	22
2.1. Insuffisance hépatocellulaire et métabolisme protidique	22
2.2. L'insuffisance hépatocellulaire et autres métabolismes	23
2.3. Le retentissement vasculaire de l'insuffisance hépatocellulaire	23
3. La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique	23
PATIENTS ET METHODES	27
I. Type de l'étude	28
II. Population étudiée	28
III. Méthodes	29
1. Recueil des informations	29
2. Etude descriptive	29
2.1. Paramètres anamnestiques	29
2.2. Paramètres cliniques	29
2.3. Paramètres thérapeutiques et évolutifs	29
4. Analyse statistique	30
RESULTATS	31

I. Tableaux récapitulatifs	32
II. Résultats de l'étude descriptive	38
1. Epidémiologie	38
1.1. Prévalence	38
1.2. Sexe	38
1.3. L'âge	39
2. Antécédents	39
2.1. ATCD personnels	39
2.2. ATCDS Familiaux	40
3. Clinique	40
3.1. les signes cliniques	40
3.2. L'examen clinique	41
4. Paraclinique	42
4.1. Biologie	42
4.1.1. Bilan hépatique.....	42
4.1.2. Bilan étiologique	44
4.2. Radiologie	46
4.2.1. L'échographie abdominale	46
4.2.2. La Bili IRM	46
4.2.3. La radiographie thoracique.....	46
4.2.4. La TDM abdominale	47
4.3. La fibroscopie œsogastroduodénale	47
4.4. L'examen ophtalmologique	49
4.5. L'examen anatomo-pathologique	49
5. Etiologies retrouvées	51
6. Prise en charge thérapeutique	52

6.1. Traitement symptomatique	52
6.2. Traitement étiologique	53
Figure 14 : Traitement étiologique administré chez nos patients	53
7. Evolution	54
III. Résultats de l'étude analytique	55
1. Les caractéristiques épidémiologiques des principales étiologies retrouvées...	55
1.1. Le groupe A.....	56
1.2. Le groupe B	56
1.3. Le groupe C.....	56
2. Les données cliniques en fonction de l'étiologie	57
3. Les données paracliniques en fonction de l'étiologie	59
3.1. Le bilan hépatique	59
3.2. L'échographie abdominale	61
4. Evolution et complications selon l'étiologie	62
4.1. Evolution	62
4.2. Complication	63
Discussion	65
I. Epidémiologie	66
1. Prévalence.....	66
2. Sex-ratio.....	66
3. Age moyen	67
II. Diagnostic.....	68
1. Diagnostic clinique	68
1.1. Chez le nourrisson	68
1.2. Chez l'enfant	69

2. Examens complémentaires	73
2.1. Le bilan hépatique	73
2.2. Le bilan étiologique	76
III. Etiologie	80
1. Les causes infectieuses	80
1.1. Les hépatites virales A, B et C	80
1.2. Hépatite aiguë à virus de tropisme non hépatique	83
1.2.1. Hépatite aiguë à Epstein-Barr virus (EBV), à cytomégalovirus (CMV), à virus herpétique et à varicelle-zona	83
1.2.2. L'herpès néonatal.....	84
1.2.3. La rubéole congénitale	86
1.3. Les hépatites infectieuses non virales	87
1.3.1. La syphilis congénitale	87
1.3.2. La leptospirose	89
1.3.3. La leishmaniose	90
2. Causes métaboliques	91
2.1. Tyrosinémie héréditaire	91
2.2. La galactosémie	93
2.3. Intolérance au fructose	95
2.4. L'hémochromatose néonatale	96
2.5. Maladie de Wilson	97
3. Les causes toxiques	101
3.1. Intoxication au paracétamol (acétaminophène)	103
3.2. Autres	103
4. Les hépatites auto-immunes	104
5. Les causes vasculaires	107

5.1. Maladies veino-occlusives	107
5.2. Le syndrome de Budd-Chiari	107
5.3. L'hépatite ischémique ou foie de choc	109
6. Les causes malignes	110
6.1. L'hépatoblastome	110
6.2. La lymphohistiocytose familiale (LHF)	112
6.3. Leucémie aigue	112
IV. Evolution et complications	114
1. Evolution	115
1.1. Evolution favorable	115
1.1.1. Evolution spontanément favorable chez les survivants	115
1.1.2. Evolution favorable après transplantation	115
1.2. Evolution défavorable	116
2. Complications	116
V. Prise en charge.....	122
1. Mesure d'urgence.....	122
1.1. Patient instable	122
1.2. Patient stable ou stabilisé	122
2. Soins intensifs	123
2.1. Critères d'admission en réanimation	123
2.2. Surveillance clinique	123
2.3. Surveillance paraclinique	124
2.3.1. Hématologie	124
2.3.2. Biochimie	124
2.3.3. Microbiologie	127
2.3.4. Imagerie	127

2.3.5. Électrophysiologie	128
3. Le traitement symptomatique	129
3.1. Soins respiratoires	129
3.2. Soins hémodynamique	129
3.3. Soins neurologiques	130
3.4. Soins digestifs et nutrition	130
3.5. Autres	131
3.6. Traitement des complications	132
4. Traitement étiologique	135
4.1. Galactosémie	136
4.2. Tyrosinémie héréditaire	136
4.3. Maladie de Wilson	136
4.4. Hépatite auto-immune	138
4.5. Intoxication par le paracétamol	138
5. La transplantation hépatique	139
VI. Prévention	140
VII. Recommandations et conduite à tenir	143
ANNEXES.....	146
CONCLUSION.....	155
RESUMES.....	157
REFERENCES.....	163

LISTE DES ABREVIATIONS

AVB : atrésie des voies biliaire

ALAT : alanine Amino Transférase

ASAT : aspartate aminotransférase

Ac : Anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

Anti-HBc : Anticorps dirigées contre l'antigène de core

Anti-HBs : Anticorps dirigées contre les antigènes de surface

ALA : acide landa aminolévulinique

CMV : Cytomégalovirus

CAA : les chromatographies des acides aminés

CVC : circulation veineuse collatérale

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée

CAO : la chromatographie acides organiques

EBV : Ebstein-Barr virus

EEG : électroencéphalographie

EPP : électrophorèse des protéine

FAAH : hydrolase des amides d'acides gras

FAA : fumarylacétoacétate

GALT : galactose-1- phosphate uridyl

GOT : Glutamate Oxaloacétique Transaminase

GPT : Glutamate Pyruvate transaminase

Gamma GT : glutamyl-transpeptidase

HMG : hépatomégalie

HTIC : hypertension intra crânienne

HTP : hypertension portale

IHC : insuffisance hépatocellulaire

HVA : Hépatite viral A

IHA : insuffisance hépatique aigue

IgM : Immunoglobuline

LHF : lymphohistiocytose familiale

LCR : liquide céphalo-rachidien

LVI : leishmaniose viscérales infantile

NL : normal

OMI : œdème membre inférieur

PBF : ponction biopsie du foie

PVC : pression veineuse veineuse

PAL : phosphatase alcaline

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PFC : plasma frais congelé

ROR : Rougeole-oreillons-rubéole

Sd : syndrome

SA : succinylacétone

SAA : succinylacétoacétate

SBC: syndrome de Budchiari

SMG : splénomégalie

SDRA :syndrome de détresse respiratoire

TPHA : treponema Pallidum Hemagglutininations Assay

THI : tyrosinémie héréditaire de type I

TP : Taux de prothrombine

TA : tension artérielle

VSH: veine sus-hépatique

VHS : virus herpès simplex

VO : varices œsophagiennes

VDR: Venereal Disease Research Laboratory

INTRODUCTION

L'insuffisance hépatocellulaire est l'ensemble de manifestations cliniques et biologiques secondaire à une défaillance aiguë des fonctions hépatiques. Elle est dite sévère lorsqu'existe une diminution d'au moins 50 % des facteurs de coagulation (en particulier du facteur V), et grave lorsqu'elle se complique d'encéphalopathie hépatique.

Les causes d'insuffisance hépatocellulaire se répartissent en six catégories (infections, maladies métaboliques, toxiques, maladies dysimmunes, malignes, vasculaires) dont la fréquence varie en fonction de l'âge avec une nette prédominance de maladies métaboliques chez le nourrisson.

Le tableau clinique est très polymorphe, les principaux signes cliniques sont: l'ictère, le syndrome hémorragique, l'hépatomégalie, le syndrome oedemato-ascitique, et l'encéphalopathie hépatique.

Le traitement comporte quatre volets : les mesures d'urgence, le traitement symptomatique, étiologique, et La transplantation hépatique.

Le pronostic est en fonction du moment de la découverte de l'insuffisance hépatocellulaire, de son évolution, de la survenue de complications et de la prise en charge thérapeutique.

La prévention reste le meilleur moyen pour éviter les causes infectieuses de ce syndrome.

Notre travail consiste en une étude rétrospective des cas d'insuffisance hépato-cellulaire colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pendant une durée de 2 ans et demi allant de janvier 2013 à juin 2015.

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique et paraclinique de nos malades.
- Mettre en exergue le profil évolutif et les principales complications survenues chez eux.
- Décrire les modalités de la prise en charge allouée à ces enfants.
- Analyser les différences épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives en fonction de l'étiologie retrouvée.

GENERALITES

I. Rappel anatomo-fonctionnel :

1. Anatomie du foie :

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il est doué de fonctions métaboliques complexes et indispensables à la vie. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale dans l'étage sus mésocolique, sous la coupole diaphragmatique. On lui décrit 3 faces : supérieure ou diaphragmatique, inférieure ou viscérale, et postérieure. Sa face inférieure est parcourue de plusieurs sillons dont le sillon antéro-postérieur droit (fossa vesica felleae) correspondant au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique. (Figures 1 et 2)

La segmentation du foie (figure 3) est un mode de division du parenchyme hépatique permettant un véritable « éclatement » du foie en 8 portions indépendantes. La numérotation de ces segments part du centre vers la périphérie : le segment 2 correspond au secteur latéral gauche, les segments 3 et 4 constituent le secteur paramédian gauche (le segment 3 siège à gauche du sillon ombilical et du ligament rond, le segment 4 est à leur droite), le segment 5 inférieur et le segment 8 supérieur constituent le secteur antérieur droit, le segment 6 inférieur et le segment 7 supérieur constituent le secteur postérieur droit. Ainsi le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2 et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5. Le lobe droit est constitué de cinq segments (4, 5, 6, 7, 8), c'est-à-dire du foie droit plus le segment 4 qui appartient au foie gauche, le lobe gauche est constitué de deux segments (2, 3) et n'est qu'une partie du foie gauche. Le segment 1 correspond au lobe Spiegel qui appartient par ses pédicules vasculaires glissoniens au foie droit et au foie gauche.

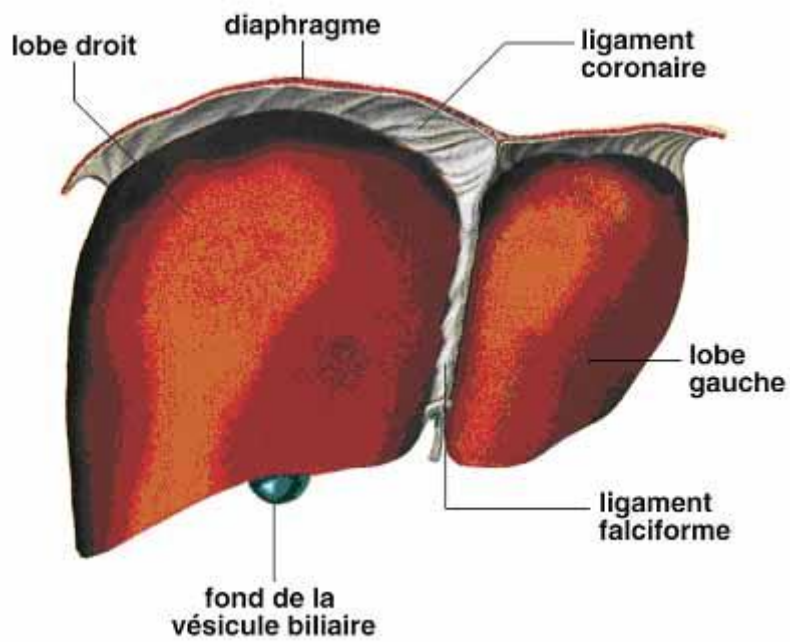


Figure 1 : Vue de la face supérieure du foie.

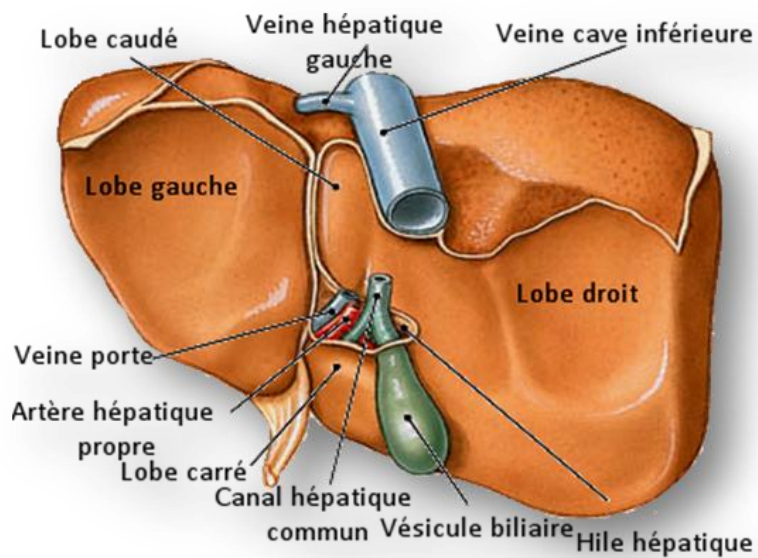


Figure 2 : Vue de la face inférieure du foie.

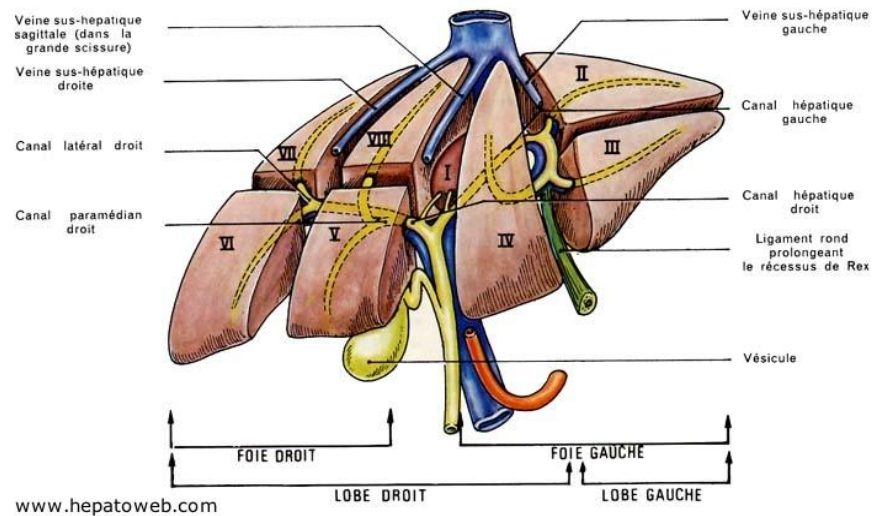


Figure 3: Schéma de la segmentation du foie

Les voies biliaires sont formées d'une voie principale ou canal cholédoque et d'une voie accessoire qui comprend la vésicule et le canal cystique. Les canaux biliaires intra hépatiques drainent les sécrétions biliaires des différents lobules hépatiques et se réunissent au niveau du hile en 2 canaux droit et gauche . Leur union forme le confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire qui est toujours en extra hépatique. Cette convergence est entourée par la capsule de Glisson (mince capsule fibreuse qui entoure le foie), dont l'épaississement au niveau du hile forme la plaque hilare. Cette disposition particulière permet l'abord plus facile des canaux biliaires lors du traitement chirurgical.

Le canal hépatique se situe au bord droit du pédicule hépatique en avant de la veine porte. Il reçoit, au cours de sa descente, le canal cystique et devient à partir de cette réunion la voie biliaire principale. Cette voie biliaire descend dans le bord droit du petit épiploon, à la partie antérieure du pédicule hépatique, à la face antérieure de la veine porte dont elle rejoint progressivement le bord droit. L'artère hépatique est à gauche de la voie biliaire sur le même plan. Dans son segment rétro

pancréatique, la voie biliaire principale est en rapport avec la face postérieure de la tête du pancréas en avant, et la veine cave inférieure en arrière. Dans son segment terminal, la voie biliaire principale est en rapport avec le canal de Wirsung, ces deux canaux se jettent dans la partie moyenne du deuxième duodénum au fond de l'ampoule de Vater. La vésicule biliaire, diverticule de la voie biliaire principale, est piriforme ; elle possède un corps cylindrique en rapport avec la face inférieure du foie. Son collet correspond à un entonnoir centré par le canal cystique. L'abouchement du cystique dans la voie biliaire principale ou le confluent biliaire inférieur, est situé habituellement au niveau du bord supérieur du premier duodénum. Il peut y avoir de nombreuses variations anatomiques, et le cystique peut s'aboucher à n'importe quel niveau entre le hile du foie et l'ampoule de Vater.

2. La fonction du foie :

2.1. Le lobule hépatique :

Le foie est constitué de cellules hépatiques épithéliales nommées hépatocytes (60% des cellules) et de cellules du système réticuloendothéliales : les cellules de Kupffer (40% des cellules).

Le lobule hépatique est l'unité fonctionnelle du foie. Il se présente comme un livre dont les « pages » seraient formées par des lames d'hépatocytes orientées de façon radiaire et dont le « dos » correspondrait à la veine hépatique centrolobulaire qui forme l'axe central du lobule. A la périphérie des lobules se trouvent des formations étoilées nommées espaces portes. Ils sont occupés par des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi que par les canaux biliaires (figure 4).

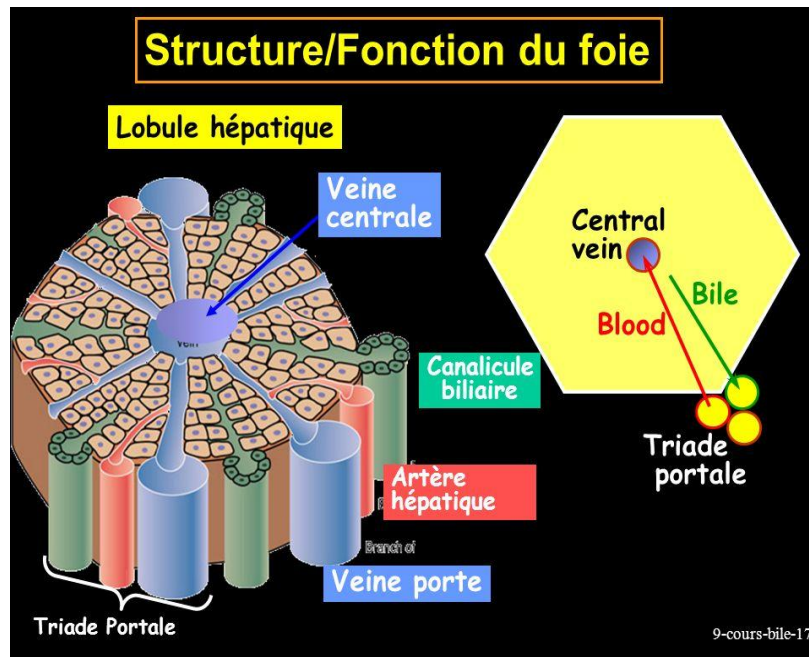


Figure 4 : Structure du lobule hépatique. Le lobule hépatique se présente comme un livre dont le dos serait la veine centrale et les pages des tranches d'hépatocytes.

Le sang circule entre les lames épithéliales dans des capillaires sinusoides. La circulation est centripète depuis l'espace porte jusqu'à la veine centrolobulaire. La bile progresse en sens inverse de façon centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires situés dans les espaces portes (figure 5).

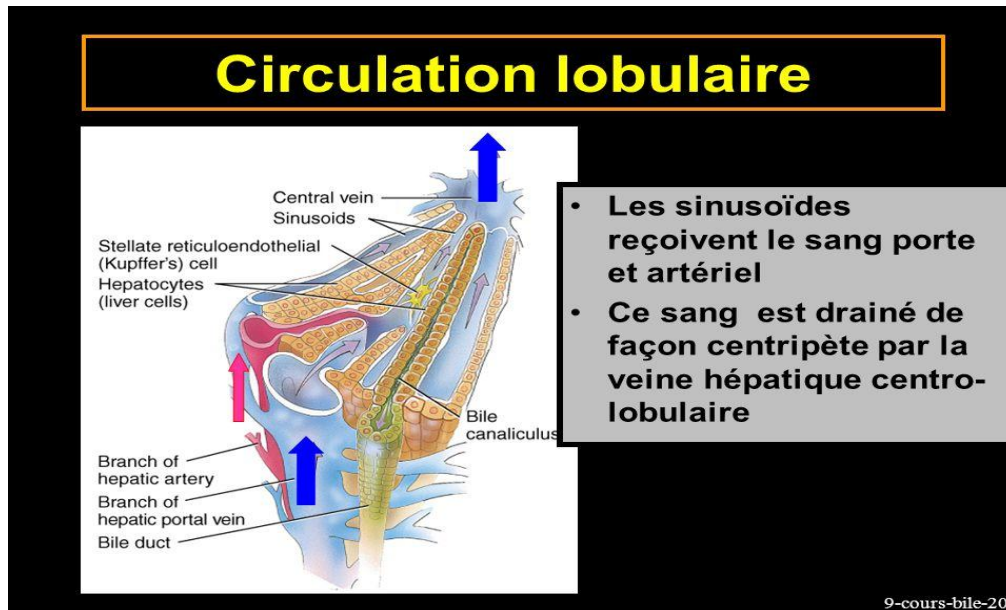


Figure .5 Circulation lobulaire. Les sinusoides reçoivent le sang porte et artériel. Ce sang est drainé de façon centripète par la veine hépatique centro-lobulaire alors que la bile progresse de façon opposée

Les capillaires sinusoides sont formés par des cellules fenestrées (0.2µm). Cela permet aux grosses molécules (250 000 daltons) d'entrer au contact direct des hépatocytes dans l'espace de Disse qui est situé entre les capillaires et les lames d'hépatocytes. La composition des liquides remplissant l'espace de Disse est identique à celle du plasma sanguin.

Les hépatocytes forment une monocouche autour de chaque capillaire et ils occupent 85% du volume hépatique. Ils sont responsables de la formation de la bile et des différentes transformations métaboliques.

Les cellules de Kupffer (5 à 10% du poids hépatique) sont des macrophages situés dans la lumière des capillaires sinusoides et fixés aux intersections de leurs ramifications. Elles ont pour rôle de phagocyter les particules étrangères qui arriveraient de l'intestin avant qu'elles ne gagnent la circulation générale.

2.2. La formation de la bile :

La bile est formée par les hépatocytes. Elle est drainée par des sillons (gouttière) creusés sur les surfaces pariétales des hépatocytes. Des gouttières appartenant à deux hépatocytes, placées en vis-à-vis, forment des canalicules borgnes d'un diamètre de 1µm. Elles convergent pour former des ductules biliaires ayant une paroi épithéliale propre. De là, la bile va se trouver stockée par la vésicule biliaire et/ou progresser vers le tube digestif par la canal cholédoque dont l'extrémité est fermée par le sphincter d' Oddi.

II. Métabolisme hépatique :

1. Mécanisme de l'insuffisance hépatocellulaire :

Toute lésion aiguë ou chronique altérant la machinerie de la synthèse de l'hépatocyte engendre une insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme lésionnel est en dépit de la diversité des cibles cellulaires potentielles (réticulum endoplasmique granulaire lisse, mitochondries, cytosol), dominé par l'hépatite aiguë ou chronique, quelle qu'en soit l'étiologie. En cette circonstance étiologique d'hépatite, l'insuffisance hépatocellulaire est la conséquence de la cytolysse [1]. La cholestase, à condition qu'elle soit intense et prolongée, peut aussi provoquer une insuffisance hépatocellulaire. A l'inverse, une insuffisance hépatocellulaire majeure conduit à l'arrêt de la fonction biliaire c'est-à-dire à une cholestase (cholestase de l'insuffisance hépatocellulaire) [1].

2. Conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire :

2.1. Insuffisance hépatocellulaire et métabolisme protidique :

- Diminution de la synthèse d'albumine à production spécifiquement hépatocytaire, sa baisse de concentration sérique est un index précieux d'insuffisance hépatocellulaire. L'interprétation d'une hypoalbuminémie comme reflet de l'insuffisance hépatocellulaire doit toutefois tenir compte des réserves suivantes :
 - Le calcul de la concentration albuminique à partir de la protidémie et du pourcentage d'albumine à l'électrophorèse des protides sériques, procédé habituel, peut être erroné du fait des variations des autres fractions électrophorétiques, d'où l'intérêt d'une méthode directe de dosage.
 - L'hypoalbuminémie n'est pas un marqueur précoce de déficit de synthèse protéique en raison de la longueur de sa demi-vie (21 jours).
 - La concentration d'albumine est partiellement sous la dépendance de l'apport protéique (la quantité du fonctionnement hépatique n'est donc pas seule en cause) [1].
- La diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation : Le foie synthétise les facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V (proaccéléline), VII (proconvertine), IX (facteur anti-hémophilique B), X (facteur de Stuart). Cette synthèse requiert de la vitamine K pour les facteurs II, VII, IX et X. La demi-vie de ces facteurs de coagulation étant brève, leur baisse de concentration sanguine est un marqueur précoce de déficit de synthèse protéique. [1]
- La diminution de la synthèse de l'urée : Cette diminution s'accompagne, en corollaire, d'une augmentation de la concentration sanguine d'ammoniac.

- Diminution de la synthèse de nombreuses autres protéines :
 - Les protéines de l'inflammation, outre le fibrinogène, sont l'haptoglobine, l'orosomucoïde, la céruloplasmine, l'alpha 1 anti trypsine et la protéine C réactive.
 - La transferrine, protéine de transport plasmatique du fer.
 - Les lipoprotéines : apolipoprotéine B et C.

2.2. L'insuffisance hépatocellulaire et autres métabolismes :

- Métabolisme lipidique : Le déficit de production hépatique de l'enzyme d'estérification plasmatique du cholestérol est à l'origine de la diminution du taux plasmatique du cholestérol non estérifié. Ce dosage du cholestérol non estérifié n'est en fait plus guère pratiqué [1].

- Métabolisme glucidique : Un défaut de tolérance au glucose est fréquent dans l'insuffisance hépatocellulaire. L'hypoglycémie ne se produit qu'en cas de défaillance fonctionnelle hépatique majeure.

2.3. Le retentissement vasculaire de l'insuffisance hépatocellulaire :

Il consiste, par un mécanisme mal précisé, en une diminution des résistances vasculaires périphériques, à l'origine en particulier d'une hypercinésie circulatoire et d'une tendance hypotensive [1].

3. La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique :

Les mécanismes conduisant à l'encéphalopathie hépatique sont complexes et incomplètement connus. Ils font intervenir une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, l'action de substances neurotoxiques, en particulier l'ammoniaque, ainsi que des perturbations de la neurotransmission. Les travaux les

plus récents mettent en exergue le rôle de l'infection bactérienne et de l'inflammation dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique [2].

Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique

À l'état physiologique, la barrière hématoencéphalique protège le cerveau des modifications métaboliques de l'organisme. Au cours de l'insuffisance hépatique, il a été démontré qu'il existait une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique permettant une entrée d'eau et d'électrolytes, mais également de substances neurotoxiques présentes dans la circulation systémique. Des modifications marquées des systèmes de transport de la barrière hématoencéphalique ont été également démontrées grâce à des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Il existe en particulier une augmentation du transport des acides aminés neutres et une diminution de celui du glucose, des corps cétoniques et des acides aminés basiques. Les conséquences de ces anomalies fonctionnelles ne sont pas connues.

Accumulation de substances neurotoxiques : l'ammoniaque

On constate au cours de l'encéphalopathie hépatique, une augmentation majeure des taux sériques d'ammoniaque. La neurotoxicité de l'ammoniaque est connue depuis de nombreuses années sur des modèles expérimentaux chez l'animal mais également chez l'homme. Il faut toutefois noter que le taux d'ammoniémie n'est pas corrélé à la gravité de l'encéphalopathie. Chez l'homme, la principale source d'ammoniaque est digestive. Les bactéries de la flore digestive sont équipées de glutaminases qui dégradent la glutamine, un acide aminé apporté par les protéines alimentaires, en ammoniaque. Chez l'individu sain, l'ammoniaque

est, au cours de son premier passage hépatique, directement dégradé en urée, elle-même excrétée par le rein et les selles et à moindre degré en glutamine.

L'ammoniaque est également métabolisée par le muscle strié [5]. En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunts portosystémiques, il existe un défaut de la clairance hépatique de l'ammoniaque qui se retrouve alors en excès dans la circulation systémique. La diminution de la masse musculaire, liée à la dénutrition, fréquente chez le patient cirrhotique, contribue également à diminuer le métabolisme de l'ammoniaque. À cause de l'augmentation de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, le cerveau se trouve exposé à des concentrations excessives d'ammoniaque à l'origine d'anomalies cérébrales fonctionnelles et structurales, pouvant en partie expliquer les signes neurologiques de l'encéphalopathie hépatique. Les études d'imagerie fonctionnelle au cours de l'insuffisance hépatique ont montré que l'ammoniaque induisait directement des altérations du métabolisme énergétique cérébral avec des perturbations du métabolisme du glucose, principal substrat énergétique du cerveau, ainsi qu'une dysrégulation du flux sanguin cérébral induisant une hypoperfusion cérébrale de certains territoires. Les études autopsiques ont démontré que l'ammoniaque avait une toxicité directe sur les astrocytes et induisait des modifications structurales de ces cellules identiques à celles rencontrées dans la maladie d'Alzheimer [4]. Les liens entre les anomalies cérébrales et les manifestations cliniques de l'encéphalopathie ne sont pas connus avec précision.

Substances agonistes des benzodiazépines ou *benzodiazepine-like*

Chez l'individu sain, on constate de faibles taux sériques de benzodiazépines endogènes. Chez les patients cirrhotiques, ces substances s'accumulent à cause

d'un défaut de leur élimination hépatique. Les benzodiazépines endogènes proviennent pour une grande partie du métabolisme des acides aminés alimentaires par les bactéries de la flore intestinale.

On suppose que ces substances altèrent l'un des systèmes de neurotransmission, la voie GABAergique (voie inhibitrice). Il a également été suggéré qu'elles induisaient des altérations de la fonction des astrocytes.

Autres substances neurotoxiques

Les mercaptans, provenant de la dégradation des acides aminés soufrés par les bactéries de la flore digestive, les composés phénoliques synthétisés par les bactéries à partir d'acides aminés aromatiques de même que les acides gras à chaîne courte et moyenne synthétisés également par les bactéries digestives sont des substances neurotoxiques.

Elles agissent de façon synergique avec l'ammoniaque au niveau cérébral. Les examens d'imagerie et les études autopsiques ont permis de déceler un excès de manganèse dans certaines structures cérébrales des patients cirrhotiques. Les mécanismes expliquant la neurotoxicité du manganèse ne sont pas connus.

PATIENTS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective intéressant 45 enfants colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de deux ans et demi (du 1er Janvier 2013 à juillet 2015) pour insuffisance hépatocellulaire. Ces enfants se répartissent comme suivant : 24 hospitalisés et 21 suivies en consultation externe de gastro-entérologie et hépatologie pédiatrique durant la même période.

II. Population étudiée :

Nous avons exploité 45 dossiers de malades en se basant sur les critères d'inclusion suivants :

- Les malades ayant une insuffisance hépatocellulaire
- L'âge moins de 16 ans
- Les enfants dont les dossiers contenaient des informations suffisantes pour l'exploitation.

NB : Les patients des urgences n'étaient pas inclus dans notre étude.

Les paramètres étudiés sont :

- Les caractéristiques épidémiologiques.
- Les anomalies cliniques et paracliniques.
- Les différentes étiologies.
- Le profil évolutif.
- La prise en charge thérapeutique.

III. Méthodes :

1. Recueil des informations :

Nous avons pu recueillir les données globales de nos malades à partir des dossiers médicaux, et ce à l'aide d'une fiche d'exploitation *Voir annexe 1.*

2. Etude descriptive

Nous avons procédé dans un premier temps à une étude descriptive des différents paramètres suivants :

2.1. Paramètres anamnestiques :

Nous avons étudié l'âge, le sexe, la notion de consanguinité, les cas similaires familiaux, et les antécédents personnels.

2.2. Paramètres cliniques :

Le mode de début de la symptomatologie, ainsi que les signes retrouvés à l'examen clinique.

L'enquête para clinique est basée essentiellement sur : les données des examens biologiques, les données échographiques ainsi que les données de la ponction biopsie hépatique et les résultats de l'endoscopie digestive.

2.3. Paramètres thérapeutiques et évolutifs :

Nous avons étudié les différents aspects thérapeutiques de nos malades, ainsi que les modes évolutives et les complications observées.

4. Analyse statistique :

Dans un 2ème temps de ce travail, nous avons mené une étude analytique durant laquelle les données ont été saisies sur Excel et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20. Cette étude analytique est bi-variée et a comme objectif principal de comparer les résultats du diagnostic étiologique retrouvé selon: l'âge, la durée d'évolution vers la décompensation et la fréquence de survenue de complications d'IHC. Ainsi, la comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test statistique Chi2 ou test exact de Fisher. Un seuil de signification : p inférieur à 0,05 a été retenu.

RESULTATS

I. Tableaux récapitulatifs:

N de série	Age	Sexe	ATCD	Sx clinique	biologie	Radiologie	Examen ophtalmo	histologie	Endoscopie digestif	Diagnostic étiologique	Traitement	évolution
1	12mois	M	Ictère RPM	Ictère HMG SMG	GOT :510 GPT :398 PAL : 192 Gamma GT :106 BC: 2 BNC:3 Albumine:39 TP:61% Glycémie: 0,81 Medullograme : normal	Radio thorax: normal Echo abdominal: HMG homogène	Normal	Non faite	Non fait	Non déterminée	Non précisé	PDV
2	10 mois	F	Consanguinité 1 ^{er} degré	Distension abdominale SMG	GOT : 106 GPT :75 PAL :255 Gamma GT :60 BC: 7 BNC: 13 TP: 35% Glycémie : 0,62 Cuivre urinaire: normal Cuivre sanguin : normal AC anti LKM : positif AC anti muscle lisse : positif Succinyl acétone dans les urines : normal	Echo-abdominal : foie hétérogène SMG hétérogène	Normal	Non faite	Non faite	Hépatite auto-immune	Vit K Corticothérapie immunosuppresseur	PDV
3	2 mois	M	Ictère Consanguinité 1 ^{er} degré	Fièvre HMG SMG	GOT : 350 GPT :160 PAL : 271 Gamma GT : 65 BC:2 BNC: 7 TP: 55% Glycémie: 0,13/0,52/1,19	Echo-abdominal: SMG homogène ascite de faible abondance	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Transfusion par PFC Vit K Antibiothérapie Diurétique	Décès sur hémorragie alvéolaire plus hématoméses de grande abondances
4	12mois	F	Consanguinité 2 ^{eme} degré Décès d'une sœur	Ascite de grande abondance OMI	GOT : 193 GPT : 56 Gamma GT : 27 TP: 40% Glycémie: 1,1 Medullogramme : normal	Radio thorax : normal Echo-abdominal : ascite de grande abondance	Non fait	Non faite	On faite	Non déterminée	Vit K Transfusion par PFC Diurétique Antibiothérapie Lactulose Colymicine	PDV
5	2mois	F	Consanguinité 1 ^{er} degré Ictère	Ascite de grande abondance	GOT : 92 GPT : 41 PAL : 1560 Gamma GT : 145 BC: 40 BNC : 55 TP: 18% Glycémie : 0,12/0,55/0,73	Echo-abdominal : lésions hépatique nodulaire multiples	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Vit K Transfusion PFC Colymicine Albumine Lait sans lactose	Décès sur hémorragie alvéolaire
6	3mois	F	Ictère	HMG SMG	GOT :228 GPT :117 PAL : 238 Gamma GT :765 BC:76 BNC: 110 Albumine: 31 TP:60%	Echo-abdominal: HSMG homogène	Non fait	Hépatite chronique avec activité modéré	VO stade 3	Non déterminée	Arrêt du lait maternel	PDV
7	40jours	M	Consanguinité 2 ^{eme} degré	Pâleur cutanéomuqueuse	GOT : 1850 GPT :50 PAL :538 Gamma GT : 3 BC: 55 BNC:85 TP: 57% Glycémie : 1,23	Echo-abdominal: normal	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Non précisé	PDV
8	2mois	M	Consanguinité 1 ^{er} degré	OMI bilatérale	GOT :84 GPT : 115 PAL :366 Gamma GT :246 TP:65% Glycémie: 0,85 Albumine: 10	Echo-abdominal: discrete HSMG homogène	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Vit k Hydrolysat	Bonne évolution

9	12ans	M	RAS	Sensibilité abdominale	GOT : 63 GPT : 27 PAL : 312 Gamma GT : 105 BC: 15 BNC: 1 TP: 39% Glycémie : 1,47 Cuivre urinaire: 341microg/24H EPP : Hypoalbuminémie	Echo-abdominal: normal	Normal	Non faite	Non faite	Maladies de Wilson	Vit K Transfusion par PFC Lactulose	aggravation clinique et biologique suite à la non prise du traitement par manque de moyen, ce patient a été perdu de vue par la suite.
10	4ans	F	Décès de 2 sœurs Consanguinité 1 ^{er} degré	HMG SMG	GOT : 490 GPT : 221 PAL : 231 BC: 100 BNC: 150 TP: 64% Albumine: 24 Glycémie : 0.79 Sérologie HVA: IgM positive EPP : hypoalbuminémie associé à une augmentation en alpha globuline	Echo-abdominal : HMG homogène avec ascite de faible abondance	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Transfusion PFC	Bonne évolution
11	15 ans	M	Consanguinité 1 ^{er} degré Suivie pour PTI depuis l'âge de 4ans	Ecchymose de 4 cm au niveau de l'avant bras	GOT : 1127 GPT : 1874 PAL : 789 Gamma GT : 122 BC: 43 BNC: 51 TP: 60% Albumine : 30 Glycémie : 0.7 Sérologie HVA: IgM positive EPP : hypoalbuminémie avec augmentation en alpha 1 et gammaglobuline	Non faite	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Fer Hémostatique	Aggravation
12	4mois	F	RAS	Fièvre HMG	GOT : 157 GPT : 165 PAL : 754 Gamma GT : 258 TP: 65% Albumine : 40 Glycémie : 1,05 Sérologie HVA: IgM positive	Non faite	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Non précisé	Bonne évolution

13	15mois	M	RAS	Ascite de grande abondance	GOT : 112 GPT : 42 PAL : 1181 Gamma GT : 70 BC: 101 BNC: 113 TP: 18% Glycémie: 0,85 Spot test: positive EPP: hypoalbuminémie	Echo-abdominal: Ascite de grande abondance TDM cérébral : normal Echo-cœur : normal Radio-thorax : normal	Non fait	Non faite	normal	galactosémie	Vit K Transfusion PFC Régime sans galactose Colymicine Lactulose	Bonne évolution
14	14ans	F	Ictère Consanguinité 1 ^{er} degré	Ictère HMG SMG Cicatrice de point de feu	GOT :404 GPT :145 PAL : 433 Gamma GT : 145 TP: 34% Glycémie : 0,67 Céruoplasmine : 0,27 Cuivre urinaire: 175 Cuivre sérique: 19,96 EPP : hypoalbuminémie avec augmentation en alpha 1 et alpha 2 glubuline	Echo-abdominales : Signe d'HTP	Non fait	Non faite	VO stade 3	Maladie de Wilson	Vit k Transfusion PFC D-pénicillamine	Bonne évolution
15	7mois	F	RAS	Paleur cutanéomuqueuse	GOT :863 GPT : 2842 PAL : 259 TP: 25% Glycémie : 1,06 Dosage du paracétamol: 190	Non faite	Non fait	Non faite	Non faite	Intoxication au paracétamol	Vit K Transfusion PFC	Bonne évolution
16	8ans	M	RAS	Ictère Distention abdominal	GOT :2210 GPT :3500 TP: 42% Glycémie: 0,17/0,55/0,62 Sérologie HVA: positive	Non faite	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Vit K Lactulose	Bonne évolution
17	7ans	F	Suivie pour maladie cœliaque depuis 3ans	Ascite de grande abondance OMI	GOT : 117 GPT : 128 TP:27% Glycémie: 0,91	Echo-abdominale: ascite de moyenne abondance ; SMG homogène	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Non précisé	PDV
18	10ans	M	RAS	Paleur cutanéomuqueuse	GOT :2012 GPT : 958 Gamma GT : 69 TP: 60%	Non faite	Non fait	Non fait	Non fait	Non étiquetée	Non precise	PDV

19	15mois	M	Consanguinité 1er degré	HMG SMG Cicatrice de points de feu	GOT :122 GPT : 58 Gamma GT : 37 BC: 150 BNC: 250 TP: 17% Glycémie: 1.15 Albumine : 50	Echo-abdominale: foie d'hépathopathie chronique; SMG homogène Echo cœur : HTAP légère	Non fait	Non faite	Non faite	Non déterminée	Vit k Transfusion par PFC Accélérateur de transit Colymicine Diurétique	PDV
20	6mois	M	RAS	Masse abdominal	GOT : 350 GPT : 90 PAL : 90 Gamma GT :309 TP: 55% Alpha foetoprotéine: 9200 LDH: 464 Calcémie: 111 Phosphore: 60	Radio thorax: normal TDM abdominal: en faveur d'un hépatoblastome	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatoblastome	Hépatectomie droite Chimiothérapie	Bonne évolution
21	14 ans	M	RAS	Ictère conjonctivale	GOT : 231 GPT : 710 PAL : 366 Gamma GT :163 BC: 52 BNC: 61 TP: 62% Glycémie : 0.97 Sérologie HVA: positive EPP : hypoalbuminémie avec hypergammaglobuline biclonale	Echo-abdominale: discrete SMG	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Non précisé	Bonne évolution
22	11 ans	F	RAS	RAS	GOT :63 GPT :127 PAL :456 Gamma GT :332 BC :2 BNC :9 TP: 49% Céruleoplasmie: néative Cuivre urinaire : négative AC anti-nucléaire: négative Ac anti LKM: negative AC anti mitochondrie: négative CAA: normal Albumine : 45	Echo-abdominale : foie de taille normal SMG homogène	Non fait	Tissus conjonctivo-vasculaire sans particularité	VO stade 2	Non étiquetée	Vit k IPP	favorable
23	8 ans	M	Consanguinité 2eme degré	Ascite de grande abondance	GOT : 200 GPT : 40 PAL : 204 Gamma GT : 91 BC : 12 BNC : 20 TP: 29% Glycémie: 0.72 Céruleoplasmie : 0.27 Cuivre urinaire : 931 Albumine : 50	Echo-abdominale: épanchement de grande abondance	Anneau de kayser fleischer	Non faite	Non faite	Maladie de wilson	Régime sans cuivre D-pénicillamine Diurétique	Bonne évolution
24	5mois	F	ictère	HMG SMG	GOT : 108 GPT : 153 Gamma GT : 1372 BC : 31 BNC : 45 TP: 15% Albumine : 28	Echo-abdominale: foie discrètement hétérogène	Normal	cirrhose	VO stade 3	Non étiquetée	Vit k	PDV

25	18mois	F	RAS	HMG SMG Cicatrice de point de feu	GOT : 593 GPT : 581 Gamma GT : 232 TP: 12% Glycémie: 1.1 EPP: hyper alpha2 globuline	Echo-abdominal: HMG homogène	Non fait	Glycogénose hépatique	Non faite	Glycogénose	Non précisé	PDV
26	8 ans	M	RAS	HMG SMG CVC	GOT: 454 GPT: 248 BC : 23 BNC : 62 TP: 39% Albumine: 27	Echo-abdominale: lésions tissulaires difficiles à caractérisé	Normal	Non fait	VO stade 1 et 2	HTP (non étiquetée)	Vitk Beta bloqueur	favorable
27	5ans	F	Consanguinité 1 ^{er} degré	HMG SMG	GOT: 110 GPT :51 TP: 45%	Echo-abdominale: signe d'HTP sur hépatopathie chronique	Non fait	Non fait	VO stade 1	HTP (non étiquetée)	Vit k Beta bloqueur	PDV
28	5mois	M	Opéré à 2mois pour AVB Ictère cholestatique	RAS	GOT :312 GPT : 597 PAL : 751 BC : 17 BNC : 114 TP: 65%	Non fait	Non fait	AVB remaniée et inflammatoire	Non faite	Cirrhose secondaire à une AVB	Non précise	Aggravation
29	9mois	M	Opéré pour AVB Ictère cholestatique	RAS	GOT :148 GPT : 74 PAL : 622 Gamma GT : 160 TP: 55%	Echo-adominale: signes d'HTP	Non fait	Cholestase intense	VO stade 1	Cirrhose secondaire à une AVB	Vit k Beta bloqueur	Aggravation
30	10mois	F	Opéré pour AVB a l'âge de 6mois Ictère cholestatique	RAS	GOT : 96 GPT : 36 TP: 40% Glycémie: 1.17	Non faite	Non fait	Non faite	Normal	Cirrhose secondaire à une AVB	Non précisé	Aggravation
31	5mois	M	Opéré pou AVB a l'âge de 2mois Ictère cholestatique	Débord hépatique CVC	GOT :160 GPT :122 PAL :5520 Gamma GT :1500 TP: 45% Glycémie : 0.9 Albumine: 32	Echo-abdominale : foie dysmorphique	Non fait	AVB Absence de signe de malignité	Non faite	Cirrhose secondaire à une AVB	Non précisé	Aggravation
32	5mois	M	Opéré pour AVB Ictère cholestatique	CVC Hernie ombilicale	GOT :963 GPT :1036 PAL :1359 Gamma GT : BC : 164 BNC : 136 TP: 32 Glycémie: 0.7	Echo-abdominale: épanchement de moyenne abondance HMG homogène	Non fait	Non fait	VO stade 1 et 2	Cirrhose secondaire à une AVB	Vit k Beta bloqueur	Aggravation
33	12 ans	F	Consanguinité 1 ^{er} degré	HMG SMG	GOT :23 GPT :8 PAL : 76 TP: 56%	Non faite	Non fait	Non faite	Normal	Non étiqueté	Non précisé	Aggravation
34	7mois	F	Opéré a l'âge de 3mois pour AVB Ictère cholestatique	HMG CVC	GOT :208 GPT : 107 PAL : 727 Gamma GT : 275 BC : 44 BNC : 57 TP: 60% Albumine : 25	Echo-abdominale : signe d'HTP	Non fait	Non faite	VO stade 1	Cirrhose secondaire à une AVB	Vit k	Aggravation
35	2ans	F	Ictère	RAS	GOT :130 GPT :200 Gamma GT : 108 BC : 2 BNC : 4 TP: 62%	Echo-abdominale : kyste biliaire Bili IRM : dilatation des VBIH	Non fait	Non faite	Normal	Kyste biliaire	Non précisé	Bonne évolution
36	14 mois	F	Consanguinité 1 ^{er} degré Décès d'une sœur	Visage bouffi CVC HMG Pointe de rate	GOT :26 GPT :73 PAL : 2435 Gamma GT : 153 BC : 10 BNC : 10 TP: 44%	Echo-abdominale: normal	Non fait	Non faite	Non faite	Non etiquette	Non précise	PDV

37	1 ans	F	Opéré pour AVB Ictère cholestatique	HMG	PAL : 286 Gamma GT : 137 TP : 30%	Non faite	Non fait	Fibrose septal interportale	Non faite	Cirrhose secondaire à une AVB	Non précisé	PDV
38	10 ans	M	Ictère	Ictère HMG	GOT : 1136 GPT : 2140 TP : 46% Sérologie hépatite A: positive Glycémie : 1.07	Echo-abdominale : discrete HMG homogène	Non fait	Non faite	Non faite	Hépatite virale A	Non précise	Bonne évolution
39	5ans	M	Consanguinité 1 ^{er} degré	HMG SMG	GOT : normal GPT : normal PAL : normal Gamma GT : normal TP : 32% Medullogramme : normal Cuivre urinaire : normal Céruleoplasmie : normal	Echo-abdominale : foie hétérogène augmenté de taille	Non fait	Non faite	Non faite	Non étiquetée	Non précisé	PDV
40	11ans	F	Suivie pour méningite Tuberculeuse	RAS	GOT : 89 GPT : 106 PAL : 764 : TP : 74%	Non faite	Atrophie chorio-retinienne diffuse	Non faite	Non faite	Cytolyse hépatique post-antibactérienne	Non précise	Bonne évolution
41	8ans	F	Consanguinité 1 ^{er} degré Opéré pour hypospadias Ictère	CVC HMG SMG	GOT : 91 GPT : 49 PAL : 344 Gamma GT : 144 BC : 9 BNC : 16 TP : 60% Succinyl acétone : normal Cuivre urinaire : normal Cuivre sanguin : normal CCA : normal	Non faite	Non fait	Non faite	VO stade 1 et 2	Non étiquetée	IPP Beta bloqueur Diurétique	PDV
42	9 ans	F	Syndrome hémorragique	HMG SMG	GOT : 102 GPT : 120 TP : 56% Glycémie : 0.7 Bilan Wilson : négatif Bilan HAI : négatif	Echo-abdominale: foie dysmorphique ascite de grande abondance	Non fait	Non faite	VO stade 2 et 3	Non étiquetée	Vit k Beta bloqueur IPP Diurétique	PDV
43	3ans	M	RAS	Fièvre SMG	GOT : 105 GPT : 40 BC : 40 BNC : 13 TP : 60% Glycémie : 0.87 Sérologie leishmaniose : positive Medullogramme : corps de leishmanies	Echo-abdominale: SMG homogène	Non fait	Non fait	Non faite	Leishmaniose viscéral infantile	Antimoniote (Glucantime®)	Favorable
44	1ans	F	Suivie pour cardiopathie	Fièvre SMG	GOT : 51 GPT : 110 TP : 64% Albumine : 28 Glycémie : 0.9 Sérologie leishmaniose : positive Medullogramme : corps de leishmanies	Echo-abdominale : SMG homogène	Non fait	Non fait	Non faite	Leishmaniose viscérale infantile	Antimoniote (Glucantime®)	Favorable
45	6ans	M	RAS	Fièvre SMG	GOT : 301 GPT : 52 PAL : 303 Gamma GT : 192 TP : 64% Albumine : 35 Glycémie : 1.02/3 Sérologie leishmaniose : négative Medullogramme : corps de leishmanies EPP : Hypoalbuminémie avec augmentation en alpha 2 globuline	Echo-abdominale : HSMG hétérogène ADP intra-péritonéal épanchement de grande abondance	Non fait	Non faite	Non faite	Leishmaniose viscérale infantile	Antimoniote (Glucantime®)	Décès sur syndrome d'activation macrophagique et infection pleuro-pulmonaire

II. Résultats de l'étude descriptive :

1. Epidémiologie :

1.1. Prévalence :

Parmi les malades ayant été hospitalisés au service de pédiatrie durant notre période d'étude et qui sont au nombre de 2914, 24 patients avaient une insuffisance hépatocellulaire ce qui représente une prévalence de 0,82 %. Pour les malades suivis en consultation externe de gastro-entérologie et hépatologie pédiatrique on a recensé 21 malades durant la même période.

1.2. Sexe :

Le profil épidémio-clinique des 45 cas d'IHC montre l'atteinte de 23 filles soit 51.1 % contre 22 garçons soit 48.9%

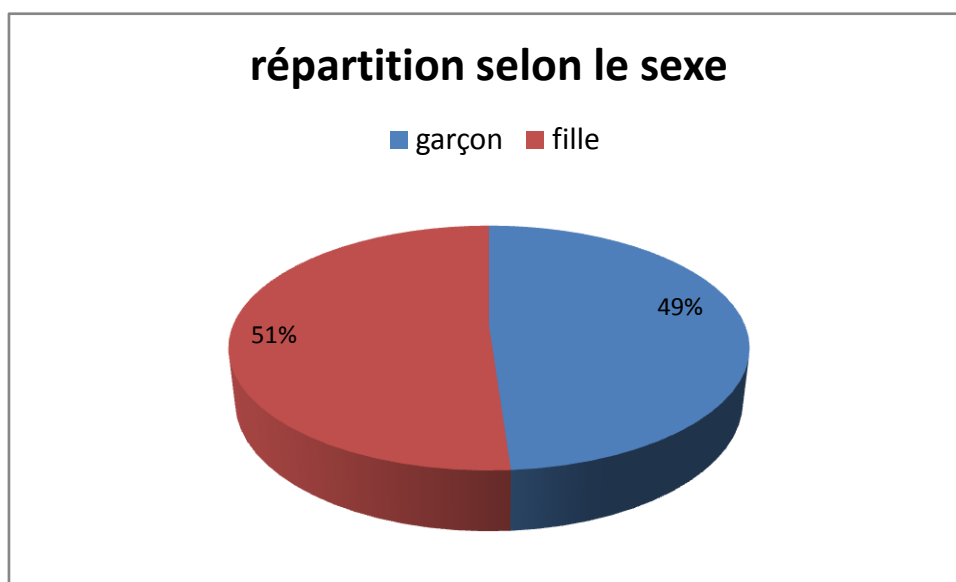


Figure 6 : Répartition des enfants selon le sexe

1.3. L'âge :

L'âge moyen des enfants étudiés dans notre série était de 7ans et demi avec des extrêmes allant de 40 jours à 15 ans.

2. Antécédents :

2.1. ATCD personnels :

Un ensemble d'antécédents personnels a été recherché au cours de l'interrogatoire. Les éléments positifs qui en sortent sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : les antécédents personnels chez les cas étudiés

Antécédents personnels	Nombre	Pourcentage
Ictère	10	22.2
Prise médicamenteuse	2	4.4
Hémorragie extériorisée	1	2.2
Retard psychomoteur	1	2.2
Chirurgie pour ABV	7	15.5

2.2. ATCDS Familiaux :

Concernant les antécédents familiaux, on a noté les suivants :

Tableau 2 : Les antécédents familiaux chez les cas étudiés

Antécédents familiaux	Nombre	Pourcentage
Consanguinité	15	33.3
Cas similaire dans la famille	2	4,4
Décès dans la famille	3	6.7

3. Clinique :

3.1. les signes cliniques :

Les résultats des signes généraux décelés par l'interrogatoire sont rapportés sur le tableau 3:

Tableau 3 : Les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés

Signes généraux	Nombre	Pourcentage
Altération de l'état général	14	31.1
Asthénie	7	15.6
Anorexie	4	8.9
Amaigrissement	4	8.9
Fièvre	11	24.4
Retard staturo-pondéral	2	4,4
Ictère cholestatique	12	26.7

3.2. L'examen clinique :

Tableau 4 : Les signes cliniques de nos patients

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Ictère	15	33.3
Cicatrices de points de feu	3	6.7
Syndrome oedémato-ascitique	2	4.4
Ascite isolée	3	6.7
HMG	18	40
SMG	16	35.6
CVC	5	11.1
OMI	2	4.4

4. Paraclinique :

4.1. Biologie :

4.1.1. Bilan hépatique

Tableau 5 : Les anomalies du bilan hépatique des cas étudiés

Bilan hépatique	Nombre	Pourcentage
Transaminases augmentées	42	93.3
Hyper-bilirubinémie	34	75.6
PAL augmentée	42	93.3
Gamma-GT	39	86.7
TP : <50%	22	48.9%
50 % – 65 %	24	53.3%

Tableau 6 : Répartition des cas selon le taux des transaminases

Transaminases	Nombre de cas	Pourcentage
Inferieur à 3X la NI	16	47
Entre 3 et 10 X la NI	14	31
Supérieur à 10X la NI	10	22

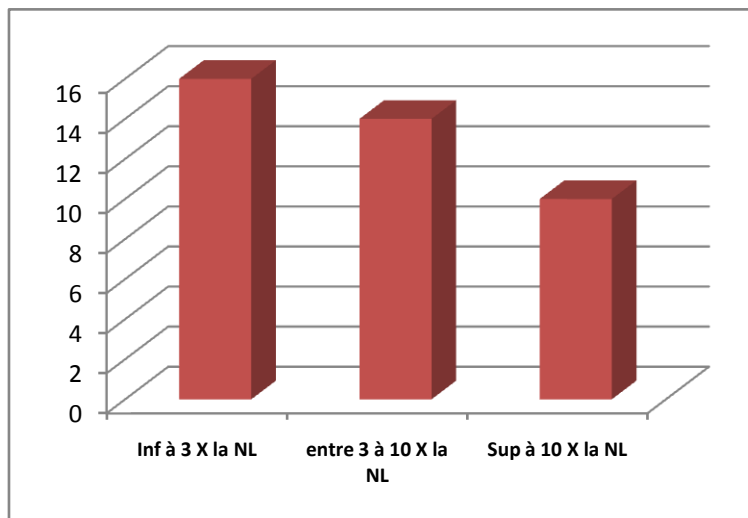


Figure 7 : Taux de transaminase dans les cas

L'albumine a été retrouvée uniquement chez 15 patients, elle était diminuée dans 80% d'entre eux.

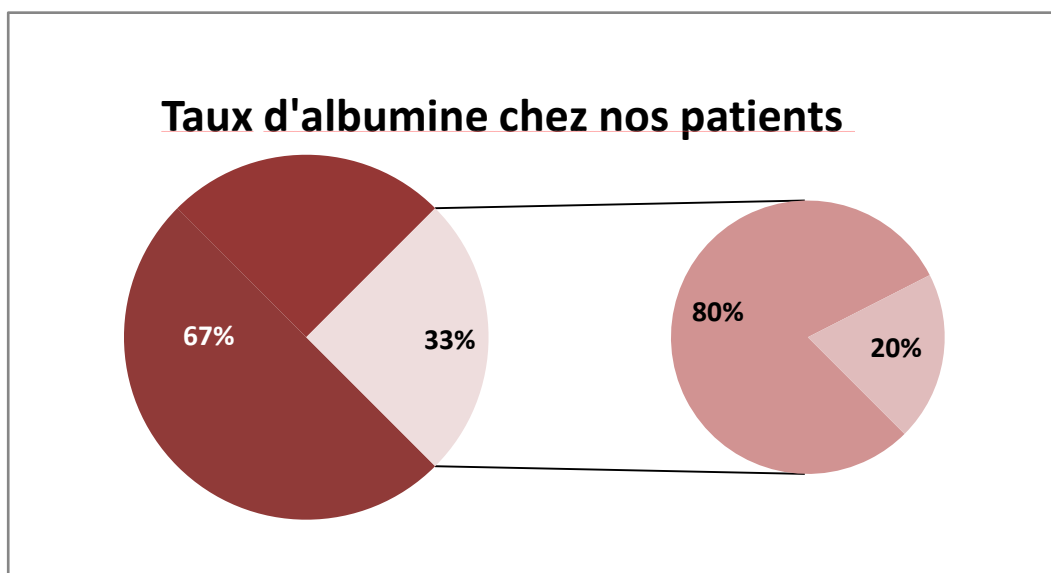


Figure 8 : Taux d'albumine chez les patients

L' EPP retrouvée chez 7 cas montrait : hypoalbuminémie avec augmentation des alpha globulines et gamma globulines chez 6 d'entre eux.

La glycémie demandée chez nos patients variée entre 0.12 et 3 g/l. Elle était diminuée que chez 3 d'entre eux.

4.1.2. Bilan étiologique :

Dans le but de conclure à un diagnostic étiologique, certains examens complémentaires ont été demandé

Tableau 7 : Les différents examens biologiques demandés dans le cadre du bilan étiologique

Examen complémentaire	Nombre de patients ayant bénéficié de cet examen	Nombre de cas chez qui l'examen a été positive	Pourcentage
Sérologie HVA	26	6	13.3
Sérologie leishmaniose	6	2	4.4
Cuivre urinaire	10	3	6.6
Cuivre sanguin	9	0	0
AC anti LKM	6	1	2.2
AC anti mitochondrie	1	0	0
AC anti muscle lisse	1	1	2.2
CCA	4	0	0
Succinyle acétone urinaire	5	0	0
Spot test	2	1	2.2
Médullograme	8	3	4.4

L'alpha foeto–protéine demandé chez un enfant de 6 mois était à 9200 ng/ml.

(Observation : N° 1)

4.2. Radiologie

4.2.1. L'échographie abdominale

L'échographie abdominale a été réalisée chez 33 patients soit 73.3 % des cas.

Elle a objectivée :

- Une hépatomégalie chez 12 patients (26.7%).
- Une splénomégalie chez 13 patients (28.9%).
- Une ascite chez 7 patients (15.6%).
- Des signes d'HTP chez 5 patients (11.1%).

Tableau 8 : Résultats de l'échographie chez les patients

	HMG	SMG	Ascite	HTP
Echo-abdominale	26.7%	28.9%	15.6%	11.1%

4.2.2. La Bili IRM

Une bili IRM a été réalisée chez un seul patient ; elle a objectivé une dilatation des voies biliaires intra-hépatique en rapport avec un kyste biliaire.

4.2.3. La radiographie thoracique

La radiographie thoracique a été réalisée chez 7 patients et elle n'a objectivé aucune anomalie.

4.2.4. La TDM abdominale

Une TDM abdominale a été réalisée chez un patient et elle a été en faveur d'un hépatoblastome.

4.3. La fibroscopie œsogastroduodénale :

Cet examen a été réalisé chez 14 malades, il a objectivé des varices œsophagiennes chez 10 d'entre eux soit 22.2%.

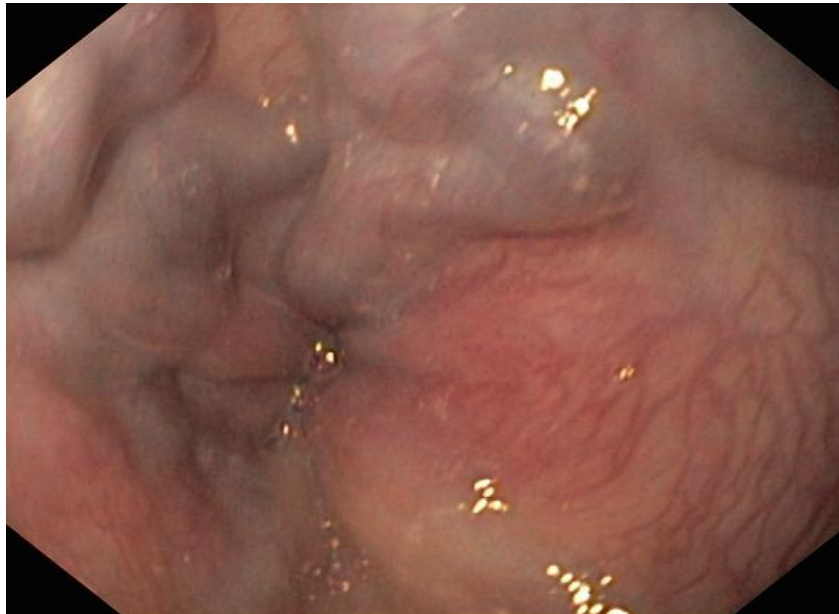


Figure 9 : VO stade II (Explorations digestives du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fès)

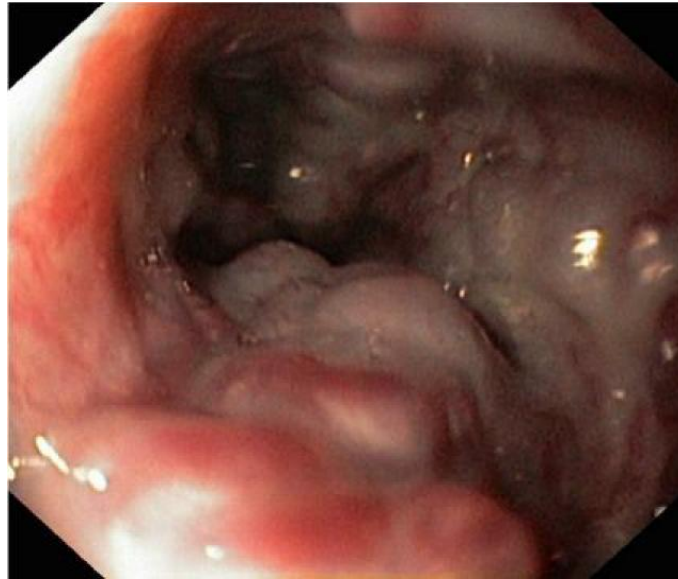


Figure 10 : VO stade III (Explorations digestives du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fès)



Figure 11 : Gastropathie hypertensive (Explorations digestives du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fès)

4.4. L'examen ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique réalisé chez 6 patients a objectivé un anneau de Keyser Fleischer chez un seul patient et une atrophie chorio-rétinienne diffuse chez un autre.

4.5. L'examen anatomo-pathologique :

Une ponction biopsie du foie a été pratiquée chez 8 patients ; ses résultats sont les suivants :

- Atrésie des voies biliaire chez 2cas.
- Un cas de cirrhose
- Un foie de cholestase sans orientation étiologique dans un cas
- Une biopsie en faveur d'une glycogénose
- Un cas de fibrose septal
- Une hépatite chronique avec activité modérée toujours sans orientation étiologique dans un cas
- PBF normale : 2 cas

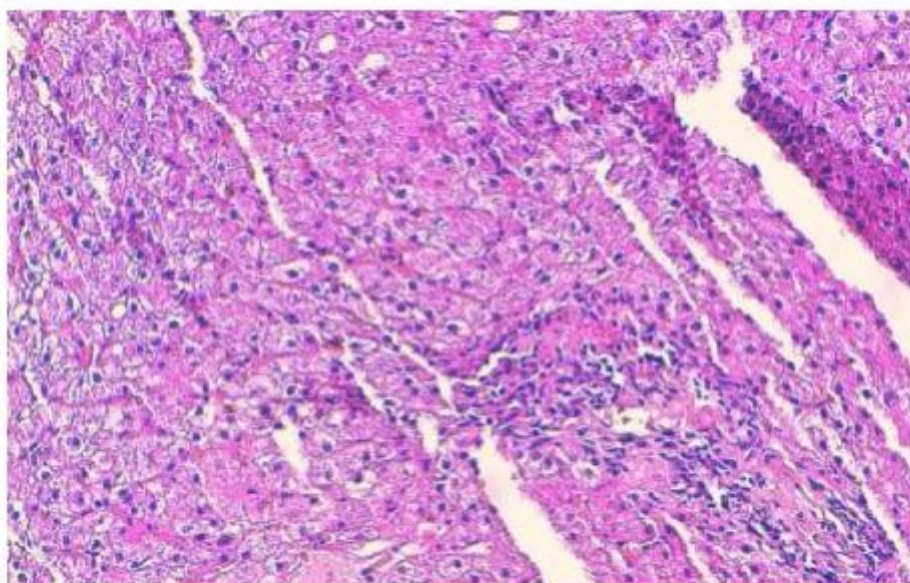


Figure 12 : Aspect histologique d'une fibrose portale

(Service anatomopathologie de CHU HASSAN II de Fès)

5. Etiologies retrouvées :

Tableau 9 : Les différentes étiologies chez les cas étudiés

	Etiologies	Nombre de cas	Pourcentage
Causes infectieuses	Hépatite A	6	13.3%
	Leishmaniose viscérale infantile	3	6.7%
Causes métaboliques	Maladies de Wilson	3	6.7%
	Galactosémie	1	2.2%
	glycogénose	1	2.2%
Causes auto-immune	Hépatite auto-immune	1	2.2%
Causes malignes	Hépatoblastome	1	2.2%
Cirrhose biliaire	AVB	7	15.5%
	Kyste biliaire	1	2.2%
Causes toxiques	Intoxication au paracétamol	1	2.2%
	Intoxication aux anti-bacillaires	1	2.2%
Causes indéterminées		19	42.2 %

Remarque :

Parmi les malades qui n'avaient pas de cause déterminée :

- 2 cas avaient une IHC dans le cadre d'une HTP d'étiologie imprécise.
- 13 patients sont perdus de vue avant de terminer les explorations étiologiques.
- 2 malades sont décédés suite à une hémorragie alvéolaire.
- 2 malades ont bien évolué.

6. Prise en charge thérapeutique :

6.1. Traitement symptomatique :

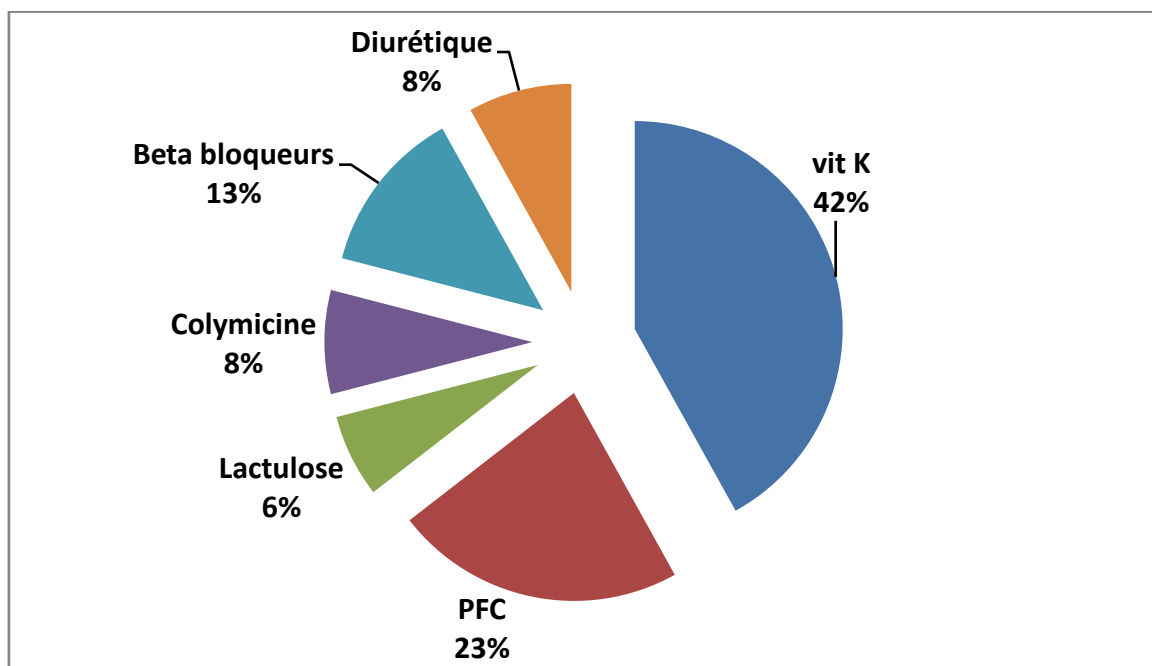


Figure 13 : L'ensemble du traitement symptomatique entretenu chez les patients

- Vitamine K chez 26 patients à la dose de 0,5 mg/kg/j sans dépasser 10mg/j.
- PFC chez 14 patients (10 à 20 cc/Kg).

- Lactulose chez 4 cas.
- Colymicine chez 5 patients.
- Beta bloqueurs chez 8 patients.
- Diurétique chez 5 patients.

6.2. Traitement étiologique :

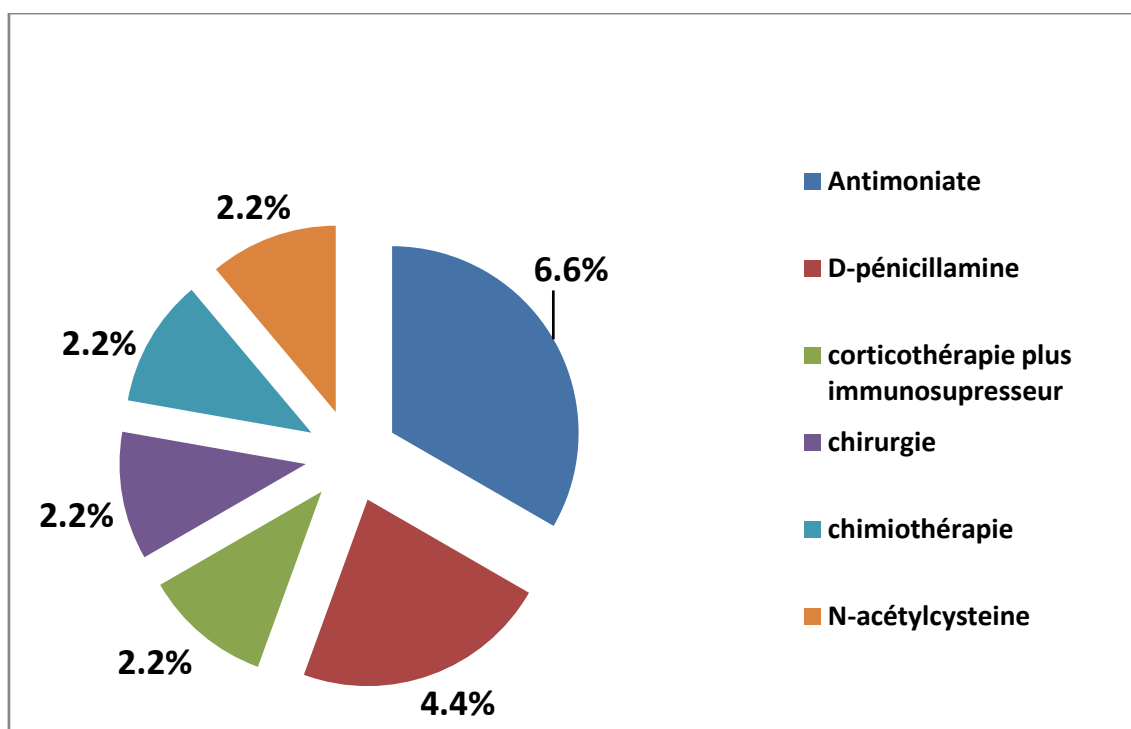


Figure 14 : Traitement étiologique administré chez nos patients

- Corticothérapie et immunosuppresseur chez le cas ayant une hépatite auto-immune.
- D-pénicillamine chez 2 patients ayant une maladie de Wilson.
- Chirurgie plus chimiothérapie chez le patient ayant un hépatoblastome.
- Antimoniate (Glucantime^R) chez les 3 patients ayant une leishmaniose viscérale infantile.

- N-acétylcystéine chez un seul patient victime d'une intoxication au paracétamol.

7. Evolution :

35% des enfants ont bien évolué sous traitement, 8 cas ont présenté une aggravation, alors que 3 enfants sont décédés. Le devenir de 18 enfants était indéterminé vu qu'ils étaient perdus de vue.

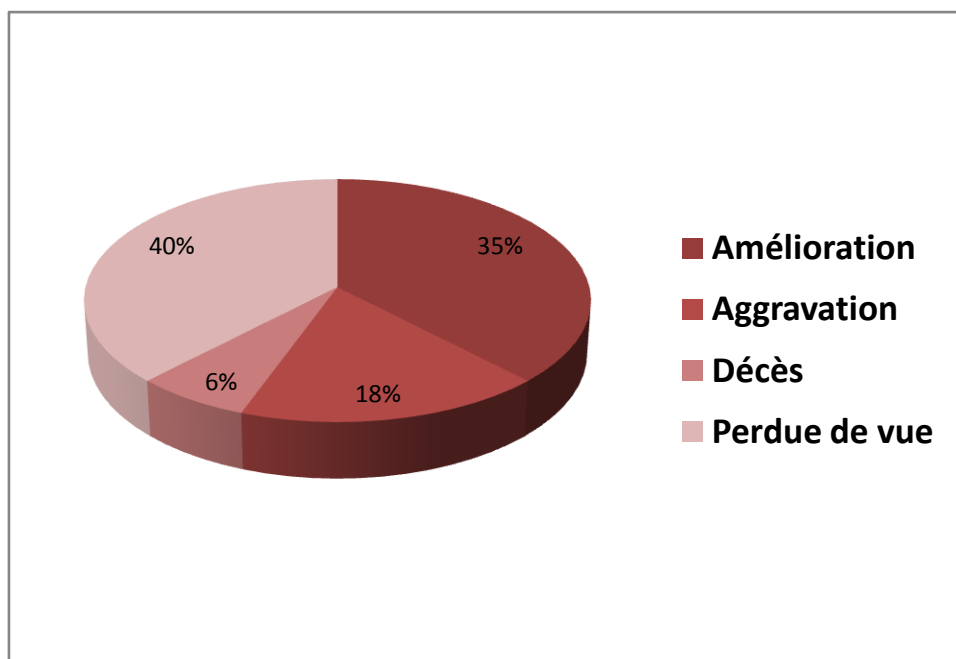


Figure 15 : Evolution des enfants en IHC

III. Résultats de l'étude analytique :

Notre étude analytique a pour objectif majeur de ressortir les principales caractéristiques : épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives en fonction des étiologies retrouvées.

Nous avons classé ces étiologies en trois groupes principaux:

- **Groupe A** : causes infectieuses
- **Groupe B** : causes métaboliques
- **Groupe C** : cirrhose biliaire

Les autres causes d'IHC (toxiques ; malignes et auto-immune) étaient rares dans notre série.

1. Les caractéristiques épidémiologiques des principales étiologies retrouvées :

Tableau 10 : Les caractéristiques épidémiologiques des principales étiologies retrouvées

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
<u>Les caractéristiques épidémiologiques des principales étiologies retrouvées :Fréquence</u>	20%	11.1%	17.7%
Age moyen	3ans	6ans et demi	8mois et demi
Sex-ratio	1.5	1.5	1.3

1.1. Le groupe A

Dans le groupe A, les causes les plus retrouvées étaient l'hépatite A et la LVI. Les caractéristiques spécifiques pour les deux pathologies sont contenus le tableau suivant :

Tableau 11 : Les caractéristiques spécifiques des pathologies du groupe A

CAUSES	Fréquence/Gr A	Sex-ratio	Age moyen
HVA	66%	2	7 ans et demi
LVI	33%	2	3 ans et demi

1.2. Le groupe B

Ce dernier associe 3 cas de maladie de Wilson, un cas de glycogénose et un cas de galactosémie.

Tableau 12 : Les caractéristiques spécifiques des pathologies du groupe B

	Maladie de Wilson	glycogénose	galactosémie
Fréquence/Gr B	60%	20%	20%
Age ou âge moyen	11 ans et demi	18 mois	15 mois
Sexe	G/F : 2	F	M

1.3. Le groupe C

Ce groupe contient 8 cas de cirrhoses qui sont tous biliaries. Leurs caractéristiques sont configurées dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Les caractéristiques épidémiologiques des principales étiologies retrouvées

Fréquence	Age moyen	Sex-ratio
17.7%	1 an	1

2. Les données cliniques en fonction de l'étiologie :

Tableau 14 : Les données clinique en fonction de l'étiologie

	Ictère			Sd hémorragique			Sd œdémateux			HMG			SMG			Fièvre			CVC		
	Nb	% Gr	%TI	Nb	% Gr	%TI	Nb	% Gr	% TI	Nb	% Gr	%TI	Nb	% Gr	% TI	Nb	% Gr	% TI	Nb	% Gr	% TI
Gr A (9cas)	3	33	6	1	11	2	1	11	2	3	33	6	4	44	8	4	44	8			
Gr B (5cas)							2	40	4	2	40	4	1	20	2						
Gr C (8cas)	2	25	4				1	12	17	2	25	4							3	37	6

NB. : Nb : nombre des cas.

% Gr : fréquence par rapport au nombre total du groupe.

%TI : fréquence par rapport au nombre total des cas étudiés (=45).

Dans notre expérience, les groupe A,B,C de l'insuffisance hépatocellulaire ont été notés chez 9, 5, 8 cas respectivement et dont les manifestations cliniques ont été traduites par :

➤ Groupe A :

Dans notre série, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la fièvre et l'ictère ont été les manifestations cliniques les plus fréquents des insuffisances hépatocellulaires à étiologie infectieuse, tel que :

- Quatre patients ont présenté une splénomégalie, soit 44% des cas.
- Trois patients ont présenté une hépatomégalie, soit 33% des cas.
- Quatre patients ont présenté une fièvre, soit 44% des cas.
- Trois patients ont présenté un ictère, soit 33% des cas.

➤ Groupe B :

Dans notre étude, les signes fonctionnels de l'insuffisance hépatocellulaire à cause métabolique ont été dominés par l'installation d'un syndrome œdémateux et d'une hépatomégalie présents chacun chez 2 patients soit 40% des cas chacun.

➤ Groupe C :

Dans notre série, la circulation veineuse collatérale a été le signe fonctionnel exclusivement spécifique de l'insuffisance hépatique à origine cirrhotique. Elle a été observée chez 3 patients soit 37% des cas (tableau 14).

⇒ Nous constatons aussi selon notre étude que l'ictère est un signe fonctionnel prédominant dans les étiologies infectieuses et métaboliques de l'insuffisance hépatique de l'enfant, l'hépatomégalie est une manifestation clinique constante de

cette pathologie. Tandis que la circulation veineuse collatérale est un signe clinique typique de l'insuffisance hépatique à origine cirrhotique.

3. Les données paracliniques en fonction de l'étiologie :

3.1. Le bilan hépatique :

Tableau15 : Les principales données du bilan hépatique en fonction de l'étiologie

	Transaminases			TP		Albumine		EPP	Glycémie	
	Inf. à 3x la NL	Entre 3 et 10 X la NL	Sup. à 10X la NL	Inf à 50	Entre 50 et 65	↓	⊥		↓	⊥
Gr A								Hypoalbuminémie avec augmentation en alpha en rapport avec un syndrome inflammatoire		
HVA		3	3	3	3	2	1		1	5
LVI	2	1	0	0	3	1	1	Hypoalbuminémie avec augmentation en alpha2 globuline	0	3
Gr B								Hypoalbuminémie		
Maladie de Wilson	1	2	0	3	0	0	1		0	3
Glycogénose	0	1	0	1	0	0			0	1
galactosémie	0	1	0	1	0	0		Hypoalbuminémie	0	1
Gr C	2	5	1	3	5	1	1		0	3

Dans notre expérience un bilan biologique hépatique complet a été demandé, constitué par le dosage des transaminases, albumines, glycémie, TP et l'EPP. Il nous a permis à préciser les caractéristiques biologiques de chaque groupe étiologique de l'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant, tel qu'on a noté :

- Pour les transaminases :
 - Groupe A : une élévation très importante dans les pathologies hépatiques virales type A, alors que des valeurs non significatives dans la pathologie LVI.
 - Groupe B/C : une élévation légère à modérée.
- Pour le taux de prothrombine :
 - Groupe B : le taux a été le plus bas (TP < 50) reflétant ainsi une fréquence de l'IHC grave la plus importante.
 - Groupe A/C : le TP a varié entre 50 à 65.
- L'EPP
 - Groupe A : une hypoalbuminémie avec augmentation en alpha globulines en faveur d'un syndrome inflammatoire ont été décelées chez 4 cas.
- La Glycémie
 - L'hypoglycémie n'a été observée que chez 1 cas dans le groupe A.
- L'albumine

Elle n'a été retrouvée que chez 8 cas des patients des groupes étudiés. Le nombre ne permet pas de mettre en évidence la fréquence dans chaque groupe.

3.2. L'échographie abdominale :

Tableau 16 : Résultats de l'échographie abdominale dans les différents groupes

Groupe		Résultats de l'échographie abdominale
Gr A	HVA	-HMG homogène - Discrète SMG
	LVI	-SMG homogène -HSMG hétérogène ADP intra-péritonéal épanchement de grande abondance
Gr B	Maladie de Wilson	-Normal -Epanchement de grande abondance
	glycogénose	-HMG homogène
Gr C		-Foie dysmorphique -HMG homogène - Signes d'HTP -kyste biliaire

Les signes d'HTP étaient spécifique au groupe C alors qu' ils étaient absentes dans les autre groupes.

4. Evolution et complications selon l'étiologie :

4.1. Evolution :

Tableau 17 : L'évolution en fonction de l'étiologie

Amélioration		Aggravation		Décès		PDV	
Causes	Nb/Total	causes	Nb/Total	causes	Nb /Total	causes	Nb/Total
HVA	5/6	HVA	1/6	Causes indéterminées	2/19	Causes indéterminées	14/19
LVI	2/3	Cirrhose	7/8	LVI	1/3	Cirrhose	1/7
Maladie de Wilson	2/3	Causes indéterminées	1/19			Maladie de Wilson	1/3
Galactosémie	1/1					HAI	1/1
Causes toxiques	2/2					Glycogénose	1/1
Kyste biliaire	1/1						
Hépatoblastome	1/1						
Causes indéterminées	2/19						

Tableau 18 : L'évolution clinique en fonction de l'étiologie par apport au nombre total de cas étudiés

Causes	Amélioration	Aggravation	Décès	PDV
HVA	5	1	-	-
Leishmaniose	2	-	1	-
Maladie de Wilson	2	-	-	1
galactosémie	1	-	-	-
Glycogénose	-	-	-	1
HAI	-	-	-	1
Causes toxiques	2	-	-	-
Kyste biliaire	1	-	-	-
Cirrhose	-	6	-	1
Hépatoblastome	1	-	-	-
Causes indéterminées	2	1	2	14
Total des cas	16cas (35.5%)	8 cas (17.7%)	3 cas (6.6%)	18cas (40%)

Remarque :

- a. Parmi les 6 cas d'hépatite virale A, 5 ont bien évolué et un avait en plus une PTI dont on ignore l'évolution.
- b. Un cas de leishmaniose est décédé suite à une infection pleuro-pulmonaire sur un syndrome d'activation macrophagique.
- c. Parmi les trois malades chez qui on a posé le diagnostic de maladie de Wilson un s'est aggravé cliniquement et biologiquement suite à la non prise du traitement par manque de moyen, ce patient a été perdu de vue par la suite.
- d. Les malades présentant une cirrhose biliaire sont candidats à une transplantation hépatique.
- e. Aucun cas d'encéphalopathie hépatique n'a été décrit dans cette série.

4.2. Complication :

D'après le tableau ci dessous, on retient que la fréquence de survenue des différentes complications de l'IHC ne diffère pas d'une étiologie à une autre (le nombre de cas est relativement rapproché). Mais ce résultat ne peut être significatif du fait que l'échantillon étudié est faible.

Tableau 19 : Différentes complications dans les groupes étiologiques par rapport au nombre total de cas (=45)

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
HTP	0%	2.2%	2.2%
Ascite	2.2%	2.2%	4.4%
Hémorragie digestive	0%	2.2%	0%
Infection surajoutée	2.2%	0%	0%

Discussion

I. Epidémiologie

1. Prévalence

L'insuffisance hépatocellulaire est un syndrome d'étiologies diverses. Peu d'études ont été consacrées à notre sujet puisque la majorité des travaux qui en parlent l'exposent comme résultat de la pathologie ayant fait l'objet principal de l'étude.

Dans le tableau ci-dessous, on a comparé la fréquence de l'IHC chez l'enfant dans différentes séries :

Tableau 21: Prévalence de l'IHC par rapport au nombre total d'hospitalisation dans la même période

	Notre étude	MAAMERI (2008) [3]
Prévalence	0.81%	1.17%

NB : la prévalence de notre étude est calculée à partir du nombre de malades hospitalisés pour IHC (Nb : 24) et le nombre total des hospitalisations dans la même période d'étude.

2. Sex-ratio

Dans notre étude, il n'existe pas de prédominance d'un des deux sexes des enfants atteints d'IHC, de même l'étude faite en 2008 sur 38 enfants hospitalisés dans le même sur une période de quatre ans (du 1er Janvier 2003 au 31 Décembre 2006) pour insuffisance hépatocellulaire ou le sexe ratio a été de 1.16 et qui est très

proche de celui de notre étude (1.04). Une étude française rapportant 16 cas d'IHC aigüe a trouvé un sexe ratio de 0,45. [4]

Tableau 20 : Comparaison du sex-ratio dans les différentes séries

	Notre étude	MAAMERI (2008) [3]	GARGOURI (2010) [4]
Sex-ratio (F /G)	1.04	1 .16	0.45

3. Age moyen :

L'âge moyen était variable dans les différentes séries de la littérature, toutes les tranches d'âge peuvent être touchées.

Tableau 22: Age moyen de survenue de l'IHC

	Notre étude	MAAMERI (2008) [3]	GARGOURI (2010) [4]
Age moyen en Année	7.5	6.5	8

II. Diagnostic

1. Diagnostic clinique :

Deux tableaux cliniques se distinguent dès le début : le tableau d'IHC aigue survenant sur foie jusque là sain et le tableau d'IHC survenant sur une hépatopathies chronique connus ou pas. Dans le premier, différents formes d'insuffisance hépatique s'individualisent. Voir tableau N° 23

Tableau 23 : Différentes formes d'insuffisance hépatique aigue sur foie sain

	Facteur V	Encéphalopathie hépatique	Intervalle Ictère – EH
Insuffisance hépatique aigüe (hépatite aigüe)	> 50 %	absente	
Insuffisance hépatique aigüe sévère	< 50 %	absente	
Insuffisance hépatique fulminante (IHF)	< 50 %	présente	< 2 semaines
Insuffisance hépatique subfulminante (IHSF)	< 50 %	présente	2 semaines à 3 mois

Le diagnostic par la suite varie en fonction de l'âge et de l'hépatopathie en cause :

1.1. Chez le nourrisson :

La présentation de l'IHC est souvent peu spécifique au cours des premiers mois de vie, avec atteinte de l'état général, somnolence, difficultés d'alimentation vomissements, hématomes importants au site de traumatisme malgré l'administration de la vitamine K à la naissance ; l'existence d'un ictère et d'une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie oriente immédiatement le diagnostic [7].

1.2. Chez l'enfant :

Le syndrome clinique de l'IHC comporte de nombreuses composantes, quoi que la symptomatologie chez l'enfant reste dominée par l'association d'un ictère à des signes d'encéphalopathie hépatique [1].

Les signes cliniques :

Le syndrome général : il s'agit d'une asthénie et en cas de chronicité, d'une fonte musculaire ; ces symptômes sont d'origine multifactorielle [7].

L'hépatomégalie : Le diagnostic d'hépatomégalie repose sur l'examen clinique. Chez l'enfant, le bord antérieur du foie ne dépasse pas le rebord costal. Chez le nouveau-né et le nourrisson, on peut palper un débord physiologique de 1 à 3 cm. Dans les conditions physiologiques, le foie ne déborde pas sur la ligne médiane. En cas de tumeur sous-diaphragmatique ou de distension pulmonaire, le foie peut être abaissé et devenir palpable. Enfin, il arrive parfois que le foie ne soit pas bien horizontalisé et bascule en avant. Dans ce cas, la palpation permet une réintégration complète sous-costale. La découverte d'une hépatomégalie nécessite un examen clinique complet et attentif avant d'orienter les examens de base qui reposent sur l'échographie et le bilan hépatique, en première intention. Une biopsie hépatique n'est réalisée qu'en dernière intention lorsque tous les examens ont écarté les causes habituelles et pour relancer la discussion étiologique.

La splénomégalie : diagnostic positif de SMG ne nécessite pas d'examen complémentaire, sauf si l'examen clinique est difficile (obésité), ou si un doute persiste sur l'origine splénique d'une volumineuse masse abdominale (lymphome, leucose, néphroblastome, neuroblastome). L'échographie abdominale permettra de

confirmer la SMG. Elle est de volume variable et souvent responsable de manifestations hématologiques groupées sous le terme " d'hypersplénisme ". Dans ce cadre, elle peut être associée à une anémie ceci ne pose pas de problème diagnostique lorsque la splénomégalie est associée à des hémorragies digestives. Mais même, lorsqu'elle est isolée, elle conduit à évoquer deux grandes causes : l'hyperhémolyse et l'HTP. L'hyperhémolyse peut facilement être écartée par l'absence d'hyper-réticulocytose. Lorsqu'elle est associée à une hépatomégalie, la splénomégalie évoque d'emblée un obstacle intrahépatique à la circulation porte. Mais l'absence d'hépatomégalie ne peut écarter cet obstacle, et les critères fournis par l'examen du foie (consistance, bord inférieur ...) sont les éléments appréciables d'orientation.

Le syndrome cutané-phanérien : Les angiomes stellaires à la partie haute du thorax, du visage, et des membres supérieurs. L'érythrose palmaire, principalement au niveau des éminences thénar et hypothénar et des pulpes digitales. Angiome stellaire et érythème palmaire sont souvent associés, ils sont rares chez l'enfant et témoignent d'une IHC marquée particulièrement en cas de cirrhose constituée. L'hippocratisme digital est souvent observé en cas d'IHC chronique.

Les signes hémorragiques s'expriment par des ecchymoses spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Ils peuvent consister en des épistaxis ou des hémorragies gingivales [1].

Le syndrome d'encéphalopathie hépatique : de diagnostic essentiellement clinique. Quatre stades de sévérité croissante le caractérisent, allant du ralentissement psychomoteur au coma [9]. *Voir annexe 2 et 3.* Son évolution peut être aggravée par

l'utilisation d'agents sédatifs, ou par certains troubles métaboliques intercurrents : hypoglycémie, hypophosphorémie [11].

L'encéphalopathie hépatique chez le nourrisson présente une sémiologie particulière : elle peut se traduire uniquement par une modification du caractère, un délire, une agitation avec des cris. Ces premiers signes précèdent l'installation d'un coma ; d'abord agité avec hypertonie et signe de Babinski, puis plus profond avec hypotonie et mydriase. Chez le grand enfant, sa sémiologie est identique à celle décrite chez l'adulte [9]. Cependant ces stades ne reflètent pas toujours la sévérité de l'atteinte histologique. Il existe deux principales classifications : celle proposée en 1977 par l'International Association for the Study of the Liver [21] et celle employée par le Liver Unit de Londres [98]. On suggère d'utiliser la classification proposée par l'International Association for the study of the Liver, légèrement modifiée pour la rendre plus précise. L'astérix ou flapping peut être mis en évidence aux stades II et IIIA, mais il est la plupart du temps absent aux stades IIIB, C et IV [12]. L'existence de convulsions traduit le plus souvent une encéphalopathie avancée.

Le syndrome cardiovasculaire : est dominé par des signes d'hypercinésie circulatoire : tachycardie, murmure systolique éjectionnel, hyperpulsatilité artérielle distale et baisse de la pression artérielle diastolique. Angiomes stellaires et érythème palmaire pourrait également être situés dans ce cadre physiopathologique [1].

Le syndrome de facilitation des infections : s'observe au cours de l'IHC sévère, aiguë ou chronique, et se marque par des infections bactériennes (infections

ascitiques spontanées, septicémies) souvent en rapport avec des germes intestinaux [8].

Le syndrome ascitique : il requiert, pour sa constitution, divers facteurs associés, au premier rang desquels l'hypertension portale mais aussi l'IHC qui intervient par l'hypoalbuminémie et la rétention hydrosodée qu'elle engendre [8].

Le syndrome de cholestase par IHC : un ictère avec décoloration des selles et urines brunâtres peut survenir dans le cadre d'une IHC sévère, aiguë ou chronique.



Figure 16 : angiome stellaire

Tableau 24: les signes cliniques fréquents chez les patients ayant une IHC selon les différentes séries

	Notre étude	MAAMERI (2008) [3]	GARGOURI (2010) [4]
Ictère	33.3%	–	81%
HMG	40%	39.47%	37.5%
SMG	35.6%	28.94%	–
Syndrome oedemato- ascitique	4.4%	18.42%	–

2. Examens complémentaires :

2.1. Le bilan hépatique :

Ce bilan est constitué des perturbations sanguines suivantes, diversement associées :

➤ Hypoalbuminémie :

L'albumine est la principale protéine circulant dans le sang. Elle est fabriquée par le foie. Sa concentration dans le sang a été considérée comme reflétant fidèlement la synthèse des protéines hépatiques. L'albuminémie résulte de trois processus : synthèse, dégradation et distribution. Elle n'est donc pas uniquement le reflet d'une synthèse défailante au cours de l'insuffisance hépatiques, et les autres mécanismes sont fréquemment associés, notamment lorsqu'il existe une ascite.

L'hypoalbuminémie est un témoin biologique de l'insuffisance hépatocellulaire, rencontrée au cours des cirrhoses quelle que soit leur étiologie. Elle est très souvent latente (de 30 à 40 % des cas) jusqu'à l'apparition des complications liées aux deux conséquences principales des lésions : l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale. La survenue d'œdèmes est un signe précoce rencontré dans 50 % des cirrhoses alcooliques et dans 20 à 30 % de cirrhoses [99].

Dans notre série, l'albumine a été retrouvée uniquement chez 15 patients, elle était diminuée dans 80% d'entre eux.

➤ Chute des facteurs de coagulation :

La baisse du taux de prothrombine est le test de recherche courant (le temps de Quick mesuré par rapport à un témoin normal, apprécie la prothrombine vraie et ses accélérateurs). Etant donné que la diminution de ce facteur peut être aussi sous la dépendance d'une cholestase, il est utile de disposer conjointement du dosage du facteur V. En effet le facteur V ne requiert pas de la vitamine K pour sa synthèse et la diminution de son taux sanguin est donc uniquement fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de non accessibilité au dosage du facteur V, l'ambiguïté d'interprétation de la baisse du taux de prothrombine peut être élevée par l'administration parentérale de la vitamine K qui ne remonte pas le taux de prothrombine lorsqu'une IHC est seule en cause (= test de Koller négatif) [13].

Dans notre étude 53.3 % de nos patients avaient un TP entre 50% et 65% le reste étaient inférieure à 50%.

➤ L'hypoglycémie :

L'hypoglycémie se définit par une glycémie inférieure à 2.8 mmol/l (0.5g/l) chez l'enfant et à 2.2 mmol/l (0.4 g/l) chez le nouveau né à terme. C'est une urgence en raison du risque des séquelles neurologiques des formes profondes et ou prolongées. Les signes cliniques étant peu spécifiques, le diagnostic ne peut être affirmé que par la mesure de la glycémie au moment des symptômes anormaux. insuffisances hépatocellulaire ne sont responsable de l'hypoglycémie symptomatique qu'à un stade d'insuffisance hépatique préterminale [97]. **Dans notre série on a noté que 3 cas d'hypoglycémie.**

➤ Hyper-ammoniémie :

Elle peut traduire une IHC hors de l'encéphalopathie hépatique proprement dite mais elle est dénuée d'intérêt en pratique courante.

➤ Signes de cholestase :

La cholestase consécutive à une IHC s'exprime par une hyperbilirubinémie à double caractéristique : d'une part elle reste à dominance de bilirubine conjuguée ar l'IHC, même sévère, altère peu la fonction de conjugaison de la bilirubine ; 'autre part elle s'accompagne d'une cholestase enzymatique mineure car l'IHC entrave la synthèse des phosphatases alcalines [1].

75.6% de nos patients avaient une hyperbilirubinémie.

➤ Baisse de l'urée sanguine :

C'est un marqueur aisément accessible et peut être observé dans l'IHC [7].

➤ Baisse de la cholestérolémie :

Elle est d'intérêt modeste en raison de son manque de spécificité et du fait que la fraction cholestérolémique concernée (le cholestérol non estérifié) n'est pas de recherche routinière [7].

➤ La biopsie hépatique :

Une biopsie est exceptionnellement réalisable en raison des anomalies de la coagulation. Si elle est indispensable du fait d'une hésitation diagnostique, elle est effectuée par voie transjugulaire ou par voie chirurgicale sous couverture d'une perfusion de plasma avec concentré plaquettaire si besoin. Une surveillance clinique horaire est ensuite assurée ainsi que la répétition des échographies abdominales pour détecter un hémopéritoine. Il est parfois difficile d'évaluer histologiquement la gravité de l'atteinte hépatique. En effet, la nécrose peut être multifocale et la biopsie peut passer à côté des nodules de régénération ou, au contraire, à côté des foyers de nécrose [7].

La ponction biopsie du foie pratiquée chez 8 patients de notre série n'a orienté le diagnostic que dans les cas de cirrhose et dans un cas de glycogénose.

2.2. Le bilan étiologique :

La grande variété des causes d'IHC chez l'enfant nécessite une enquête étiologique attentive dans tous les cas, à moins que le diagnostic ne soit évident. Cela est essentiel pour décider non seulement du traitement de l'enfant malade, mais aussi de la conduite à tenir vis-à-vis des autres membres de la famille présents ou à venir, soit pour les protéger en cas d'infection virale (A ou B) ou d'infection

herpétique chez la mère, soit pour mettre en place les conditions d'un diagnostic anténatal des maladies génétiques, lorsque ce dernier peut être établi [14].

Les épreuves de laboratoire suivantes devraient être faites dans tous les cas à moins que la cause de l'IHC ne soit connue.

- Sérologie de l'hépatite A, de l'hépatite B, de l'hépatite C et recherche du virus Delta.
- Sérologie virale : herpes, échovirus, adénovirus, virus Epstein-Barr, cytomégalovirus.
- Cultures virales (gorge, selles, urines).
- Sérologie de la rubéole, du CMV, de la syphilis et de l'hépatite B chez la mère. Ces examens sont indiqués chez l'enfant de moins de trois mois.
- Recherche toxicologique avec dosage du paracétamol.
- Dosages enzymatiques : (galactose-1-phosphate uridyl transférase, fructose-biphosphate aldolase B).
- Dosage de l'alpha1-antitrypsine sérique.
- Le bilan cuprique :
 - Dosage de cuivre sérique et urinaire (sur urines de 24 h dans un pot traité à l'acide nitrique pour éliminer toute contamination cuprique)

En cas de maladie de Wilson, il y aura une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre et une augmentation du contenu hépatique en cuivre. Le cuivre sérique est aussi fréquemment anormal. La mesure de l'excrétion urinaire de cuivre n'est pas fiable en présence d'une insuffisance rénale [12].

- Dosage de la céruloplasmine sérique : L'hypocéruloplasminémie est l'une des caractéristiques biologiques de la maladie de Wilson. Elle est secondaire au transfert anormal du cuivre vers l'apocéruloplasmine dans les hépatocytes. Une céruloplasminémie normale n'infirmes pas le diagnostic, il arrive que la céruloplasminémie soit normale dans certains cas de la maladie de Wilson en IHC fulminante. De plus ce n'est pas une épreuve vraiment spécifique : la céruloplasminémie est abaissée dans les cas d'hypocéruloplasminémie héréditaire, dans certains cas de stéatose hépatique non alcoolique et chez certains patients hétérozygotes pour la maladie de Wilson. *Voir annexe 3*
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires, de l'acide orotique et des acides organiques.
- Dosage de l'acide delta aminolévulinique et de la succinylacétone dans les urines.
- Recherche d'anticorps anti-réticulum endoplasmique, anti-muscle lisse et des anticorps anti-tissus et anti-mitochondries.
- Radiographie du squelette, radiographie du crâne : ces radiographies sont indiquées chez l'enfant de moins de trois mois : l'existence d'appositions périostées sur les radiographies du squelette oriente immédiatement vers une syphilis congénitale et la présence de calcifications intracrâniennes vers une fœtopathie.
- Echographie abdominale incluant un examen Doppler : cet examen sert à rechercher une obstruction vasculaire hépatique, une obstruction des voies biliaires [26]

Dans notre étude les examens biologique à but étiologique sont résumés dans le tableau suivant

Tableau 25 : Différents bilan biologique demandées chez nos patients à but étiologique

Examen complémentaire	Nombre de patient ayant bénéficiée de cet examen	Nombre de cas chez qui l'examen est positive	Pourcentage
Sérologie HVA	26	6	13.3
Sérologie leishmaniose	6	2	4.4
Cuivre urinaire	10	3	6.6
Céruleplasmine	2	0	0
Cuivre sanguin	9	0	0
AC anti LKM	6	1	2.2
AC anti mitochondrie	1	0	0
AC anti muscle lisse	1	1	2.2
CCA	4	0	0
Succinyle acétone urinaire	5	0	0
Spot test	2	1	2.2
Médullograme	8	3	4.4

L'échographie abdominale faite chez 33 patients montrait :

Une hépatomégalie chez 12 patients (26.7%).

Une splénomégalie chez 13 patient (28.9%).

Une ascite chez 7 patients (15.6%).

Des signes d'HTP chez 5 patients (11.1%).

III. Etiologie

1. Les causes infectieuses :

1.1. Les hépatites virales A, B et C :

Les hépatites virales représentent un véritable problème de santé publique chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. En effet, chez l'enfant la grande majorité de ces infections reste asymptomatique et leur retentissement peut se manifester non seulement à cet âge mais aussi à l'âge adulte. Les enfants ayant eu une hépatite ictérique peuvent développer dans l'immédiat une forme fulminante, ceux atteints d'hépatite A asymptomatique servent de réservoir de virus pour les adultes non immunisés. Enfin, les hépatites B et C peuvent évoluer de façon chronique et leurs complications ne se manifestent qu'après de nombreuses années, voire à l'âge adulte [14]. Dans la majorité des cas, l'hépatite virale aiguë est anictérique (d'autant plus souvent que l'enfant est plus jeune), mais en pratique c'est bien à l'occasion de la survenue d'un ictère qu'est soupçonnée une hépatite virale aiguë. Les urines foncées, les selles plus au moins décolorées font d'emblée reconnaître l'ictère à bilirubine conjuguée ; les troubles digestifs avec fébricule sont habituels [15]. La nature A, B ou C du virus conditionne différemment le pronostic et les modalités de surveillance pour l'enfant, ainsi que les mesures prophylactiques pour l'entourage.

Une démarche diagnostique systématique doit être suivie en présence d'un tableau évocateur d'hépatite aiguë [16]. Il appartient à l'interrogatoire de reconnaître :

- L'éventuelle appartenance de l'enfant à un groupe à risque connu vis-à-vis des virus B, C ou autre non A non B.
- L'existence d'un ictère récent dans l'entourage.
- La notion de prise médicamenteuse ou l'exposition de l'enfant à un toxique [16].

L'examen clinique est général, mais il s'attache particulièrement à l'étude du débord hépatique et surtout à la consistance du foie : certes celle-ci peut être, dans le cadre d'une hépatite aiguë, plus ferme que chez l'enfant sain mais le foie dur ne saurait être expliqué par la seule existence d'une hépatite aiguë et doit faire rechercher une hépatopathie chronique [17].

On demanderait très vite une échographie des voies biliaires dès lors que l'ictère serait apparu accompagné de douleurs ou de fièvre importante mais, en règle, les explorations cliniques seront limitées aux quatre examens biologiques suivants, nécessaires et suffisants : la bilirubine, l'ALAT, le TP et les Ac anti virus A de l'hépatite de type IgM, L'hypoglycémie survient dans au moins 40 % des cas d'IHC grave. Elle est due à une diminution des réserves hépatiques en glycogène et à un hyperinsulinisme, lequel est secondaire à une diminution de la dégradation hépatique de l'insuline.

L'absence d'élévation franche des transaminases réfuterait l'hypothèse d'hépatite aiguë virale.

Le TP supérieur à 65 % autorisera une surveillance simple, alors qu'un TP à 50 % ou en dessous commande l'hospitalisation d'emblée dans un service de pédiatrie, en mesure de faire face aux problèmes posés par une hépatite aigue grave, y compris les problèmes de transplantation hépatique.

La recherche des anticorps anti HVA type IgM est le plus souvent positive, faisant reconnaître la responsabilité du virus A ; aucune autre recherche étiologique n'est alors pratiquée.

En l'absence d'anticorps de type IgM anti-HVA, l'enquête étiologique est complétée en deux temps; on recherche d'abord les marqueurs du virus B, même si l'enfant n'appartient pas à un groupe à risque : antigène Hbs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs, la recherche de l'anticorps anti-HBc est spécialement importante puisqu'au stade aigu de l'hépatite, la présence parfois très brève de l'antigène HBs peut être méconnue et dans la phase silencieuse des marqueurs du système s (avant l'apparition de l'anticorps anti-HBs), l'anticorps anti-HBc est le seul présent pour signifier l'infection à virus B[18]. Si la responsabilité du virus B est écartée, il faut entreprendre une triple recherche étiologique : sérologies correspondant aux virus C de l'hépatite, virus Epstein-Barr, cytomégalovirus, herpès et varicelle zona ; recherche des marqueurs des hépatites auto-immunes ; recherche d'une maladie de Wilson.

L'approche diagnostique et thérapeutique de ces infections, c'est dire l'importance du diagnostic virologique et biologique des hépatites virales [18].

1.2. Hépatite aigue à virus de tropisme non hépatique :

1.2.1. Hépatite aigue à Epstein-Barr virus (EBV), à cytomégalovirus (CMV), à virus herpétique et à varicelle-zona :

Chez l'enfant immunodéprimé, ces virus peuvent être à l'origine d'une atteinte hépatique, et souvent dans un contexte d'atteinte multiviscérale ; on peut en rapprocher les hépatites herpétiques graves du jeune nourrisson. Chez l'enfant porteur d'une hépatite chronique à virus B, l'infection par l'un de ces virus du groupe herpès est un facteur d'aggravation possible. Chez l'enfant sain, l'hépatite à EBV est fréquente, les anomalies hépatiques à EBV se limitent habituellement à une élévation des transaminases sans ictère, mais parfois l'infection à EBV a pour manifestation principale un tableau clinicobiologique d'hépatite aigue commune ; dont l'évolution prolongée mérite d'être connue ; on rappellera la fréquence et la valeur d'orientation de l'œdème sus-orbitaire pour le diagnostic d'infection à EBV [16,17].

Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'approche diagnostique doit être différente de celle de l'enfant : En pratique, l'ictère des 6 premières semaines de la vie ne relève ni d'une hépatite A, ni d'une hépatite B (quelques observations seulement dans la littérature). Les hépatites des infections virales congénitales ou néonatales (rubéole, CMV, herpès, varicelle-zona, EBV, coxakie, adénovirus) ne se présentent pas sous la forme décrite chez l'enfant d'un ictère relativement isolé mais, en règle, dans le cadre d'une maladie générale posant donc les problèmes de diagnostic en des termes différents [17]. En fait, en présence d'un tableau suggestif « d'hépatite » à cet âge, on doit s'attacher à la reconnaissance des affections comportant une sanction thérapeutique (l'hépatite herpétique, la toxoplasmose, la tuberculose et la syphilis) [18].

1.2.2. L'herpès néonatal:

Est une affection rare, mais grave avec un risque élevé de mortalité et de séquelles neurologiques. Les manifestations chez le nouveau-né se révèlent généralement dans les premières semaines de vie. Les incertitudes concernant sa transmission ainsi que son polymorphisme clinique sont souvent responsables d'un retard diagnostic. La prévention et le diagnostic précoce sont essentiels pour accroître les possibilités de survie et limiter les séquelles. Le diagnostic de l'herpès néonatal est difficile, aucun symptôme n'est spécifique, les aspects cliniques sont très variables, leur gravité est fonction de l'atteinte neurologique et du type viral [17].

La forme disséminée : Elle survient entre 9ème et 11ème jour de vie, elle se manifeste par une atteinte polyviscérale avec méningo-encéphalite, hépatite, CIVD, splénomégalie, pneumonie, kératite et gingivostomatite. Malgré le traitement antiviral, la mortalité des formes disséminées reste supérieure à 50 %. En cas de survie, de lourdes séquelles persistent.

La forme méningo-encéphalitique : survient plus tardivement entre 15 et 17 jours de vie, souvent due au type 2. Dans 50 % des cas, les manifestations clinico-radiologiques sont atypiques, induisant un retard du diagnostic. La mortalité est moindre mais les séquelles neurologiques restent fréquentes malgré un traitement antiviral.

La forme cutanéomuqueuse : elle se limite à une atteinte cutanée, conjonctivale ou orale. Les atteintes oculaires sont les plus redoutables car elles évoluent vers la chronicité dans 40 % des cas et entraînent un handicap définitif

dans 20 % des cas. Dans la majorité des cas, cette forme guérit sans séquelles si la prise en charge thérapeutique est précoce. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers la dissémination encéphalique secondaire. Le diagnostic paraclinique de l'herpès néonatal repose sur l'examen minutieux de l'appareil génital de la femme en pré-terme, en début du travail et dans les suites de couches. Toute lésion évocatrice d'un herpès doit faire l'objet d'une recherche virale aussi bien chez la mère que chez l'enfant :

Chez la mère : la clinique est très suffisante pour assurer le diagnostic, le cytodiagnostics par frottis, l'isolement du virus par culture et typage en permettent la confirmation. Le diagnostic indirect sérologique reste la méthode la plus pratiquée. Chez le nouveau-né : que la mère soit symptomatique ou non, toute éruption vésiculeuse qui apparaît dans les premières semaines de vie doit être considérée comme lésion herpétique et impose l'administration de l'acyclovir en attendant les résultats de la culture.

En l'absence de signes cutanés, le diagnostic devient plus difficile. Ainsi chaque fois qu'une infection au VHS est suspectée, le nouveau-né doit bénéficier dans les 24 à 48 premières heures de vie de tests de dépistage qui consistent à une culture sur un écouvillon ou un prélèvement d'urine, de selles, de salive, de liquide nasopharyngé, de lésion cutanée et de la conjonctive. La recherche d'une localisation systémique se fait par la réalisation d'une PCR dans le sang et le liquide céphalorachidien, de pratique difficile dans notre contexte.

1.2.3. La rubéole congénitale :

La majorité des femmes enceintes sont protégées par les anticorps qu'elles ont fabriqués, soit durant leur enfance lorsqu'elles ont contracté la rubéole, soit à la suite du vaccin. La fréquence de la rubéole congénitale en France est de 1 à 4 pour 10 000 grossesses. La prévention repose sur la vaccination de toutes les femmes dans l'enfance (ou plus tard sous contraception). Le vaccin ROR devrait faire disparaître cette maladie redoutable dont les séquelles sont importantes : surdité, retard psychomoteur, convulsions etc. Le risque d'embryopathie existe pendant les 10 premières semaines de grossesse, il est maximal entre la 6ème et la 8ème semaine. Une atteinte au cours du premier mois provoque dans 40 à 50 % des cas des malformations, alors qu'au cours du quatrième mois seulement 4 % présentent des malformations. Le risque serait de 10 à 20 % si l'infection maternelle a lieu dans le mois précédant la conception [30]. Chez le nouveau-né, la rubéole congénitale peut se manifester par des malformations multiples pouvant survenir chacune isolément ainsi que par un syndrome septicémique : un petit poids de naissance, des malformations oculaires dans 53 % des cas (cataracte, microphthalmie), des cardiopathies congénitales dans 70 à 80 % des cas (canal artériel, communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire...), une microcéphalie, une surdité de perception (30 % des cas), un retard psychomoteur à apprécier en tenant compte de la présence possible de troubles visuels et/ou auditifs. Le syndrome évolutif après la naissance est le témoin de la persistance du virus dans le sang, qui peut persister quelques mois; ces nouveau-nés sont contagieux. Le tableau clinique associe un purpura thrombopénique, un ictère, une hépatomégalie, une splénomégalie, des convulsions et des anomalies osseuses radiologiques. Une atteinte après le 5ème mois de grossesse ne provoque pas de malformations, mais

une infection néonatale : à la naissance, l'enfant est de trop petit poids et peut présenter une hépatite, une hépatosplénomégalie, une thrombopénie, des anomalies radiologiques des os longs, une méningite, une encéphalite etc. Ces atteintes sont évolutives et contagieuses [19]. Le diagnostic paraclinique repose sur le dosage des Ig M spécifiques dans le sang. Le diagnostic anténatal de l'atteinte foetale repose sur la ponction de sang foetal pour sérologie et culture de virus et sur la surveillance échographique.

1.3. Les hépatites infectieuses non virales :

1.3.1. La syphilis congénitale :

Rare actuellement dans les pays industrialisés, la syphilis congénitale se voit surtout dans les milieux socio-économiques défavorisés. La fréquence d'une sérologie positive chez la femme enceinte se situe autour de 0,3 % en Europe occidentale et de 3 à 17 % dans les pays en développement. La syphilis congénitale est une maladie qui doit être dépistée précocement, car très grave pour l'enfant en l'absence de traitement. Un traitement antibiotique adapté est le plus souvent efficace [16].

La transmission du Tréponème Pallidum de la mère au fœtus se produit par voie transplacentaire. Le risque de transmission de la mère à l'enfant est plus élevé en deuxième partie de grossesse et en cas de syphilis maternelle récente. Celle-ci peut être dépistée par des tests sérologiques durant la grossesse (VDRL, TPHA, Kline). Le nombre de grossesses non déclarées et/ou non surveillées et les contaminations syphilitiques tardives au cours de la grossesse expliquent la non disparition de la syphilis congénitale notamment dans certains pays en développement. L'infection syphilitique peut provoquer un avortement ou une mort

in utero. Au-delà du 6ème mois, existe un risque d'accouchement prématuré. La syphilis congénitale peut s'exprimer précocement ou tardivement lors de la seconde et grande enfance. Les manifestations visibles chez le nouveau-né sont en fait celles de la phase secondaire de la maladie contractée par la mère, la phase primaire étant passée inaperçue in utero. La syphilis congénitale précoce se manifeste par :

Des lésions de la peau et des muqueuses, le coryza syphilitique du nouveau-né est le signe le plus fréquent. Il s'agit d'un écoulement nasal séropurulent qui obstrue les narines et se dessèche, formant des croûtes adhérentes et gênant la tétée.

Le pemphigus palmo-plantaire correspond à une syphilis bulleuse présente à la naissance sur les paumes et les plantes. Ces bulles contiennent un liquide trouble et, en séchant, se transforment en croûtes qui tombent en laissant une cicatrice arrondie. Les « syphilides papuleuses et érosives » sont des éléments arrondis, se trouvant autour des orifices naturels, sur les fesses et sur les membres inférieurs. Cette éruption évolue par poussées successives sur plusieurs semaines. Il s'y associe des fissures des lèvres qui se recouvrent de croûtes et laissent des cicatrices blanchâtres.

Les signes osseux et viscéraux : L'ostéochondrite syphilitique, douloureuse, siège le plus souvent au niveau du coude de façon symétrique. La radiographie permet le diagnostic et met parfois en évidence également une périostite ou une ostéomyélite. D'autres organes peuvent être atteints, se manifestant par un ictère néonatal précoce, une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies diffuses, une atteinte méningée latente, une anémie, une protéinurie, un syndrome néphrotique etc [17]. Le diagnostic repose sur la biologie, à la recherche du germe

(tréponème) dans les sérosités nasales, les lésions cutanées, les fissures muqueuses, et sur la sérologie. Des anticorps maternels peuvent être retrouvés dans le sang de l'enfant, même s'il est indemne, en cas de traitement de la mère en début de grossesse. Ces anticorps transmis ont un taux décroissant au cours de la première année. Inversement, l'enfant peut avoir été contaminé tardivement (8ème mois de grossesse par exemple), alors que les tests étaient négatifs au 3ème mois, et les réactions sérologiques se révèlent négatives à la naissance et se positivent plus tard [20].

1.3.2. La leptospirose :

La leptospirose est une zoonose largement répandue dans le monde, due à la bactérie *Leptospira interrogans*. Ses principaux réservoirs sont les rongeurs, en particulier les rats, qui excrètent la bactérie dans les urines. Les leptospires se maintiennent assez facilement dans le milieu extérieur (eau douce, sols boueux), ce qui favorise la contamination. La maladie chez l'homme bien que souvent bénigne peut cependant être sévère, pouvant conduire à l'insuffisance rénale, voire à la mort dans 3 à 5 % des cas.

C'est une maladie de répartition mondiale, à prédominance tropicale. La saisonnalité de la maladie est très marquée, avec une recrudescence estivoautomnale. L'incubation dure de 4 à 14 jours, de nombreuses formes cliniques, allant du syndrome grippal à l'atteinte multiviscérale avec syndrome hémorragique sont décrites. Mais l'atteinte rénale est une des caractéristiques prédominantes quelle que soit la sévérité. Dans la forme modérée, la maladie débute par une fièvre élevée avec frissons, céphalées, myalgies et arthralgies diffuses. Elle peut évoluer souvent vers une atteinte rénale, une atteinte hépatique, une atteinte

pulmonaire, un syndrome méningé et dans 20 % des cas un syndrome hémorragique. Les formes graves (forme ictéro-hémorragique ou maladie de Weil) associent l'insuffisance rénale aiguë, l'atteinte neurologique (convulsions, coma) et des hémorragies plus ou moins sévères (pulmonaire, digestive). La convalescence est longue, mais généralement sans séquelles. La mortalité peut atteindre 5% des cas. Le diagnostic peut être confirmé par culture ou mieux, par amplification génique lors de la première semaine de maladie suivant l'apparition de la fièvre, ou par sérologie à partir de la deuxième semaine de maladie. De plus, la sérologie n'a aucune indication en l'absence de signes cliniques, notamment pendant la phase d'incubation.

1.3.3. La leishmaniose :

La leishmaniose viscérale infantile (LVI) est une parasitose à déclaration obligatoire. Elle est caractérisée par sa répartition géographique particulière touchant essentiellement le bassin méditerranéen depuis le Maroc jusqu'au Moyen-Orient. Dans sa forme typique, la LVI est de diagnostic facile, devant la triade classique : anémie, fièvre anarchique et splénomégalie, mais les formes atypiques ont actuellement tendance à l'augmentation et sont de diagnostic plus difficile.

Les signes cliniques sont dominés par la triade classique : fièvre, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse plus ou moins marquée. Les autres signes inhabituels : respiratoires, digestifs ou hémorragiques sont moins fréquents. Particulièrement, l'atteinte hépatique dans la LVI peut être sévère. Dans le travail réalisé par M. Lakhdar Idrissi et coll, la survenue d'une hépatite grave était observée chez 41 enfants sur 209 atteints de LVI [22].

Tableau 26 : Les formes particulières de la LVI [22]

Atteinte	Nombre
Hépatique	41 /209
Sd d'activation macrophagique	7/209
Pulmonaire	28/209
Méningite	1 /209
Encéphalite	1 /209
Péricardite tuberculeuse	1 /209
HTA / SHU	1 /209

2. Causes métaboliques :

2.1. Tyrosinémie héréditaire :

La tyrosinémie héréditaire de type I (THI) est une maladie métabolique transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est liée au déficit du dernier enzyme intervenant dans le catabolisme de la tyrosine, la fumaryl-acéto-acétate acéto-acétate et du méthyl-acéto-acétate responsable de l'atteinte hépatique, rénale et neurologique [21]. Le phénotype clinique est variable et le pronostic est essentiellement lié à l'âge de début des premiers symptômes :

La forme aiguë : survenant avant l'âge de 2 mois, les signes révélateurs sont des troubles digestifs à type de vomissements et de diarrhée, un ballonnement abdominal révélant le plus souvent une ascite, des signes hémorragiques (hématémèse, hématurie, melena) révélant une insuffisance hépatocellulaire sévère. Le pronostic est sévère et l'évolution est rapidement fatale dans 90 % des cas avant l'âge de un an dans un tableau d'insuffisance hépatique terminale.

La forme subaiguë : Les signes apparaissent après l'âge de 2 à 3 mois de vie. Le tableau associe des signes digestifs (vomissements, diarrhée, anorexie, ballonnement abdominale), un ictère, une hépatomégalie (90 % des cas), une splénomégalie (55 % des cas), des signes hémorragiques (15 à 40 % des cas), des signes de rachitisme (20 % des cas) le taux de survie à un an est de 35 %.

La forme chronique : Le début est plutôt tardif au delà de l'âge de 1 an.

- L'atteinte hépatique est rarement au premier plan. Le tableau est celui d'une cirrhose souvent asymptomatique révélée lors d'un épisode de décompensation ou à la survenue d'un hépatocarcinome.
- L'atteinte rénale : est une tubulopathie de Toni-Debré Fanconi avec un rachitisme hypophosphorémique Vitamine D résistant. Dans quelques cas cette atteinte rénale se révèle d'emblée par une néphromégalie avec une néphrocalcinose
- L'atteinte neurologique apparaît vers l'âge de un an et concerne 42 % des enfants atteints de THI dans sa forme chronique. Il peut s'agir également de paresthésies douloureuses et d'une parésie progressive pouvant conduire à la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée.
- Biologiquement : l'atteinte hépatique est dominée par un déficit majeur de facteurs de coagulation vitamine K dépendant, associée à une thrombopénie de sévérité variable ; une élévation des gamma GT et l'alpha foetoprotéine. La cytolyse et l'hyperbilirubinémie sont plus modérées.

Le diagnostic repose sur l'ensemble des résultats obtenus par les chromatographies des acides aminés (CAA) plasmatiques et des acides organiques urinaires (CAO). Le taux de l'hypertyrosinémie peut atteindre 500 à 1000 u moles / l. La CAO urinaire met en évidence une excrétion anormale de ALA (acide landa aminolévulinique). La présence de SA (succinylacétone) et SAA (succinylacétoacétate) est le signe le plus spécifique. Il s'y associe une excrétion urinaire d'acides para-hydroxylphényl-pyruvique et lactique variable selon le degré de l'insuffisance hépatique. L'activité de FAAH peut être mesurée dans les lymphocytes circulants ou dans les fibroblastes [22]. Avant l'ère de la transplantation hépatique, la morbidité par la tyrosinémie de THI était très élevée et l'espérance de vie était très réduite malgré une prise en charge multidisciplinaire lourde. La prescription d'un régime restrictif pauvre en tyrosine, en phénylalanine et en méthionine n'a pas transformé le pronostic de la maladie [22, 23]. Les causes majeures de décès étaient liées à l'insuffisance hépatocellulaire et aux crises neurologiques. En cas de survie prolongée, le pronostic était dominé par le risque d'hépatocarcinome dont la fréquence a été estimée de 18 à 37 % au delà de 2 ans d'évolution [22].

2.2. La galactosémie :

C'est une maladie métabolique liée à une déficience totale en galactose-1-phosphate uridyl (GALT), elle apparaît dès l'ingestion de lait dans les premiers jours de vie, elle se traduit par des symptômes caractéristiques d'une défaillance hépatorénale avec notamment des vomissements fréquents, un ictère et une hypoglycémie [24]. De plus, des taux très élevés de galactose-1-phosphate ainsi que de galactitol peuvent être détectés dans les tissus, le sang et les urines. Une septicémie à Escherichia Coli est parfois observée. Ces troubles peuvent conduire au décès de l'enfant. En l'absence de toute intervention thérapeutique, l'enfant

survivant développe une hépatopathie chronique (cirrhose), un retard mental et une cataracte bilatérale [25]. Afin d'éviter à ces nouveau-nés une issue fatale un régime alimentaire sans galactose a été proposé [26]. De nombreuses études longitudinales ont été menées chez un grand nombre de patients. Toutes convergent vers les mêmes observations mettant en évidence un développement mental clairement compromis même chez les patients suivant rigoureusement le régime imposé [24]. Le quotient intellectuel diminue progressivement avec l'âge, démontrant une perturbation lente et progressive des fonctions cérébrales. Plus de la moitié des patients présentent des problèmes de dyspraxie verbale et un retard de croissance important [24,27]. Des signes caractéristiques de maladie neurodégénérative tels qu'une microcéphalie, des tremblements et une ataxie ont également été observés. Les fonctions motrices sont perturbées, les patients ont des difficultés à se mouvoir et se maintenir en équilibre [28]. Des coupes histologiques de cerveau et des études en imagerie par résonance magnétique montrent de surcroît une dégénérescence neuronale corticale, une atrophie du cervelet et des ganglions de la base ainsi qu'une altération de la myéline [29,30]. Enfin, quelques cas d'épilepsie ont été rapportés [31]. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'apparition de ces symptômes, l'âge auquel le patient a débuté le régime alimentaire sans galactose et la présence ou non de symptômes néonataux [43]. De même, les taux de galactitol et de galactose-1-phosphate ne sont pas corrélés au quotient intellectuel mesuré. Dans le cas d'une galactosémie classique modérée, c'est-à-dire chez des patients possédant une activité résiduelle de GALT de 1 à 15 % de la normale, aucune anomalie de croissance ni de développement mental n'a été observée [30]. Les troubles endocriniens sont essentiellement caractérisés par des troubles de la fonction reproductrice. L'ensemble des recherches actuelles ; concernant la pathogénie de la galactosémie ; vise essentiellement à mettre en place des

stratégies thérapeutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologiques et endocriniens par une limitation de galactose et de ses dérivés dans l'organisme et à rechercher un traitement qui pourrait stimuler des voies secondaires du métabolisme afin de métaboliser les dérivés toxiques du galactose et d'augmenter le taux de l'UDP galactose nécessaire à la galactosylation des protéines et des lipides [32, 33].

2.3. Intolérance au fructose :

L'intolérance au fructose est un déficit héréditaire en fructose-1-phosphate aldolase. Les symptômes habituels sont les vomissements constants, l'anorexie, l'apathie, le retard staturo-pondéral, l'hépatomégalie et les malaises gastrointestinaux. L'ingestion forcée et massive de fructose peut entraîner une décompensation hépatique aiguë brutale avec insuffisance hépatocellulaire majeure, un syndrome hémorragique et un ictère. Les principaux signes biochimiques sont l'hypoglycémie post-prandiale, l'hypophosphatémie, l'hyperlactacidémie, l'hyperuricémie, l'allongement du temps de coagulation, l'élévation des transaminases et de la bilirubine. La méthionine et la tyrosine plasmatiques sont souvent élevées, marqueurs non spécifiques de l'atteinte hépatique. Une tubulopathie proximale et distale est fréquente (glucosurie, fructosurie, hyperaminoacidurie). La présentation classique de la fructosémie est désormais celle d'un enfant normal durant l'alimentation exclusive au lait (sein ou lait adapté), qui devient symptomatique lors de la diversification de l'alimentation habituellement, associée à l'introduction du fructose alimentaire sous forme de fruits, miel ou de certains légumes. Le sorbitol et le sucre de table sont également nocifs. Il existe souvent une aversion spontanée pour le fructose, si bien que la symptomatologie peut être très retardée quand les parents respectent scrupuleusement les goûts de

Mlle. SKALLI HOUSSAINI KHADIJA

l'enfant et ne lui imposent pas les aliments contenant du fructose et du saccharose qu'il refuse spontanément. Le gène de la fructose-1-phosphate aldolase est cloné et séquencé et permet le diagnostic de la fructosémie par détection directe de la mutation quand elle est connue, en utilisant de l'ADN préparé à partir des cellules nucléées sanguines.

2.4. L'hémochromatose néonatale :

L'hémochromatose néonatale se caractérise par une surcharge en fer apparaissant à la naissance. Elle se distingue complètement de l'hémochromatose de l'adulte dont elle ne partage pas la nature moléculaire. Un doute persiste même sur la nature génétique et héréditaire de cette affection. Les signes cliniques associent dès les 48 premières heures de la vie une insuffisance hépatocellulaire sévère avec hyperbilirubinémie, un syndrome hémorragique, des œdèmes, une ascite, une hypoglycémie et une acidose lactique particulière par l'absence ou la très faible élévation des transaminases. Le diagnostic est suspecté sur la normalité des transaminases, ne peut être affirmé que par la démonstration d'une surcharge ferrique généralisée affectant notamment les glandes salivaires, le foie et le pancréas.

Il s'agit d'une affection spontanément mortelle, les traitements antioxydants sont peu efficaces et ne laissent généralement pas le temps d'entreprendre une transplantation hépatique très hasardeuse à cet âge et dans ces conditions. Le mécanisme de la surcharge ferrique est inconnu et pourrait être la conséquence d'une anomalie du transfert placentaire du fer. Récemment, un traitement à base d'immunoglobulines en intraveineuse à de fortes doses a été administré pendant la grossesse à des femmes ayant précédemment donné naissance à un enfant atteint

d'hémochromatose néonatale. Les résultats obtenus ont montré l'efficacité d'un tel traitement dans la prévention de l'hémochromatose néonatale récurrente ou tout au moins une modération dans le phénotype des bébés atteints. Ils confortent l'hypothèse d'une étiologie allo-immune. Les IGIV sont administrées chez l'enfant en cas d'échec de traitement antioxydant et chélateur de fer. Deux publications récentes témoignent de son efficacité avec l'exsanguino-transfusion [69].

2.5. Maladie de Wilson :

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par un défaut d'excrétion biliaire du cuivre et donc une accumulation de cuivre dans le foie, le cerveau, le rein, la cornée et plus rarement l'os et le système endocrinien, le gène a été localisé sur chromosome 13. Les manifestations cliniques ne surviennent pas avant l'âge de 4ans et sont dans l'enfance, quasi exclusivement hépatiques. La maladie de Wilson est très polymorphe et peut mimer toutes les hépatopathies de l'enfant. La forme classique qui associe une dégénérescence lenticulaire progressive avec tremblement, rigidité extrapyramidale, cirrhose asymptomatique, anneau vert cornéen de kaiser-Fleisher et anomalies rénales ne s'observe habituellement qu'au cours de la 2ème décennie de la vie ou à l'âge adulte. Les symptômes initiaux sont le plus souvent non spécifiques tels que léthargie, troubles de l'humeur, baisse du rendement scolaire, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, vomissements, perte de poids ou épistaxis [30]. L'atteinte hépatique est le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant. Des formes neurologiques prédominantes existent, mais une atteinte hépatique au moins biologique y est constamment associée. Les signes neurologiques les plus fréquents chez l'enfant sont : difficultés scolaires, en particulier pour l'écriture et la parole, troubles du comportement, difficultés pour l'articulation de la parole et les

fins mouvements, plus rarement convulsions et hémiparésie. Tous les types d'hépatopathies peuvent être rencontrés au cours de la maladie de Wilson : découverte systématique d'une hépatomégalie ou d'une hépatosplénomégalie, hépatite aiguë, subaiguë, fulminante, hépatite chronique agressive, cirrhose, hypertension portale, lithiase biliaire. Ils se révèlent habituellement au-delà de l'âge de 5ans mais des observations plus précoces ont été rapportées. L'association de ces signes à une hémolyse aiguë ou une atteinte rénale (protéinurie, syndrome de Fanconi, rachitisme vitamino-résistant) est fortement évocatrice du diagnostic. Les signes cliniques étant souvent peu évocateurs au début de la maladie, il est important d'avoir recours à des examens complémentaires au moindre doute. La recherche de l'anneau vert : l'anneau de kayser-Fleisher correspond à un dépôt de cuivre au niveau de la cornée. Il est visible à l'examen à la lampe à fente et nécessite un examinateur entraîné car il peut être discret chez l'enfant. En dehors des cholestases chroniques, sa présence est pathognomonique dans la maladie de Wilson ; cependant ce signe est rarement présent avant l'âge de 7-8 ans et son absence ne permet pas d'exclure le diagnostic.

Le dosage de la céruléoplasmine sérique : en l'absence de syndrome néphrotique, de malnutrition sévère, ou d'entéropathie exsudative, un taux bas de céruléoplasmine est très évocateur de la maladie de Wilson. Dans la majorité des hépatopathies de l'enfant le taux est élevé, sauf au cours des hépatites fulminantes, de l'hépatite chronique active et de la tyrosinose où des taux bas de céruléoplasmine peuvent être observés. Cependant, 4 à 20 % des enfants porteurs d'une maladie de Wilson ont des taux normaux, et à l'inverse, 10 à 20 % des hétérozygotes asymptomatiques ont des taux élevés [30].

Le dosage du cuivre urinaire : une excrétion élevée de cuivre dans les urines (supérieure à 100 µg/jour ; normale inférieure à 30 µg/j) est fréquemment retrouvée dans la maladie de Wilson. Malheureusement, chez les sujets hétérozygotes ou au cours d'autres affections hépatiques de l'enfant, en particulier cholestatiques ou associées à une insuffisance hépatique, il existe également une augmentation du cuivre urinaire (souvent moins élevée que dans le Wilson). Dans les cas douteux une épreuve de stimulation par la prise de 500 mg de D-pénicillamine deux fois par jour montre une augmentation du cuivre urinaire à plus de 100µg/j dans la maladie de Wilson [35].

Le dosage du cuivre sérique : Ce dosage est peu utile en pratique en raison de taux très variable au cours de la maladie de Wilson : classiquement abaissé, il peut être normal voire augmenté après un épisode d'hémolyse ou au cours d'une nécrose hépato-cellulaire.

Le dosage du cuivre hépatique : c'est l'examen le plus fiable. Le taux de cuivre hépatique est augmenté chez les patients porteurs d'une maladie de Wilson et également chez les hétérozygotes à un niveau moindre

L'histologie hépatique : Non spécifique mais des anomalies des mitochondries ont été notées en microscopie électronique.

La biologie moléculaire : Depuis peu, des études en biologie moléculaire permettent le diagnostic des sujets malades et des hétérozygotes dans la fratrie d'un sujet atteint. L'étude par des enzymes de restriction du cas index et de sa fratrie permet, quand la famille est informative, de différencier les sujets présymptomatiques des hétérozygotes [35,36]. Ces techniques ont également

permis un diagnostic anténatal de maladie de Wilson [37]. Le diagnostic de maladie de Wilson est facile quand la triade hypocéruloplasminémie, hypercuprurie et présence de l'anneau vert est présente ; malheureusement chez l'enfant elle n'est pas toujours retrouvée et le diagnostic peut être très difficile, en particulier en situation d'insuffisance hépatique aiguë [34,35]. *Voir annexe 4*

En l'absence de traitement spécifique son évolution se fait irrémédiablement vers l'insuffisance hépatique ; le traitement médical permet dans la majorité des cas de faire régresser la maladie. Il est donc nécessaire d'évoquer ce diagnostic devant toute hépatopathie inexplicquée de l'enfant de plus de quatre ans pour mettre en œuvre le traitement le plus précocement possible.



Figure 17: Anneau de Keiser Fleischer [38]

Chez les 3 cas de Wilson diagnostiqué dans notre étude le cuivre urinaire a été élevé dans les 3 cas alors que la céruloplasmine a retrouvé chez 2 et elle a été normal, le cuivre sanguin normal chez les 3 cas, l'anneau de de Keiser Fleischer n'a été présent que chez un cas parmi les trois cas, le taux transaminases a été modérées chez les 3 cas.

3. Les causes toxiques :

L'atteinte hépatique par toxicité directe survient quand ces systèmes de protection sont dépassés : production excessive du métabolite toxique lors d'une ingestion massive d'un médicament ou par induction enzymatique, défaillance d'un ou de plusieurs mécanismes de détoxification. Elle est caractérisée par un risque d'hépatotoxicité augmenté par les médicaments inducteurs enzymatiques. En cas de réadministration du produit, la récurrence survient dans les délais identiques à ceux de la première hépatite. Le tableau clinique et biologique des hépatites toxiques n'a rien de spécifique. Il existe plusieurs formes anatomo-cliniques : les formes asymptomatiques sont fréquentes; les hépatites aiguës peuvent être cytolytiques, cholestatiques ou mixtes.

L'évolution est en règle générale favorable, quand l'étiologie est reconnue et la prise du produit arrêtée, bien que les perturbations biologiques puissent mettre des semaines à régresser, tout particulièrement dans le cas des hépatites cholestatiques.

Les formes graves sont représentées par les hépatites cytolytiques ictériques, avec un risque non négligeable (estimé de 10 à 20%) d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire et une encéphalopathie hépatique [47]. Certains médicaments peuvent entraîner des hépatites aiguës granulomateuses; celles-ci sont fréquemment asymptomatiques, ou diagnostiquées par la biopsie, devant des modifications mineures du bilan hépatique. La poursuite prolongée d'un traitement entraînant une nécrose hépatocytaire, peut aboutir à un tableau clinique et histologique d'hépatite chronique ou même de cirrhose. Cette situation est favorisée

par les évolutions infra-cliniques ou la méconnaissance de l'origine toxique de l'hépatite.

Le diagnostic positif consiste à affirmer l'origine médicamenteuse d'une hépatite ce qui reste difficile [44], en dehors du cas, relativement rare, d'un surdosage massif par un produit hépatotoxique connu. Le diagnostic résulte le plus souvent de l'exclusion des autres causes possibles et/ou de la constatation d'une récurrence à la ré-administration du médicament. La biopsie hépatique peut se révéler utile, bien qu'il n'y ait aucun caractère histologique pathognomonique:

- Une nécrose hépatocytaire importante, disproportionnée par rapport à un état général conservé et des anomalies biologiques peu intenses : la topographie centrolobulaire est très caractéristique, mais inconstante.
- Une stéatose notable, à la période aiguë de l'hépatite.
- La présence de granulomes en dehors d'une autre cause évidente.
- La constatation d'un infiltrat inflammatoire éosinophile, en l'absence d'une cause parasitaire ou d'une hépatite virale.
- Le caractère périportal de la rétention biliaire apparaissant au début de la maladie. Les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques, mais leur normalisation après arrêt du traitement est évocatrice : cette amélioration prend quelques jours dans le cas des hépatites cytolytiques, mais parfois plusieurs mois pour les hépatites cholestatiques. Dans de rares cas (Halothane), il a été mis en évidence des anticorps antimédicaments ou des anti-néo-antigènes d'origine médicamenteuse, permettant d'imputer la responsabilité d'un médicament particulier. En effet, bien qu'actuellement des recherches soient faites pour la mise au point de tests diagnostiques et de tests

prédictifs pour déterminer les sujets à risques, il n'existe pas encore de tests in vitro confirmant formellement le rôle causal d'un médicament [56]. Les tests de provocation sont éthiquement controversés.

3.1. Intoxication au paracétamol (acétaminophène) :

La fréquence de l'intoxication est due à la large utilisation de ce médicament dans un but antalgique ou antipyrétique. La toxicité apparaît à des posologies dépassant 150mg/kg/j. Cliniquement, les premières 24 heures sont marquées par l'apparition de nausées, vomissements, malaise général et transpiration diffuse; la nécrose hépatique débute vers la 48ème heure .L'association à des lésions rénales et myocardiques est possible [52].

3.2. Autres :

Les autres causes d'hépatites toxiques sont multiples [50,51]. Le nombre de celles publiées chez l'adulte est largement supérieur par rapport à l'enfant. Les raisons sont probablement diverses : non utilisation de certains médicaments à l'âge pédiatrique, absence d'hépatopathies antérieures (alcooliques++), rareté de l'automédication abusive. Cependant, et jusqu'à preuve du contraire, toute drogue ayant donné lieu à des accidents hépatiques chez l'adulte doit être considérée comme potentiellement toxique chez l'enfant. Le tableau ci-dessous répertorie les médicaments, utilisés en pédiatrie, susceptibles de donner une hépatite, mais est loin d'être exhaustif. Quelques étiologies particulières méritent d'être soulignées :

- Les médicaments antiépileptiques: les hépatites les plus fréquentes sont dues à la diphénylhydantoïne (DI-HYDAN), à la carbamazépine (TEGRETOL*),

et progabide (GABRENE); les hépatites les plus graves sont dues à l'acide valproïque (DEPAKINE) : l'incidence d'une insuffisance hépatocellulaire aigue est de 1/20 000: le risque est multiplié par 20 lorsque l'âge de l'utilisateur est inférieur à 2 ans ; ou quand il existe une association à d'autres antiépileptiques et à des inducteurs enzymatiques.

- Les antibiotiques: une toxicité hépatique a été rapportée pour certains d'entre eux. Les plus connus sont les macrolides, et en particulier l'érythromycine, responsables d'hépatite cholestatique et les anti-tuberculeux (Isoniazide (RIMIFON), dont la toxicité est augmentée chez les acétyleurs rapides et par les inducteurs enzymatiques (Rifampicine+++)
[50,51].

Dans notre série, on a noté 2 cas d'intoxication une du au paracétamol et l'autre aux antibacillaires. Le premier a reçu le traitement par le N-acétylcystéine et il a bien évolué sur le plan clinique et biologique de même que le deuxième qui n'a bénéficié que d'un arrêt des antibacillaires.

4. Les hépatites auto-immunes :

Elles sont caractérisées par la présence de marqueurs d'auto-immunité et par l'habituelle efficacité du traitement immuno-suppresseur. On peut en distinguer deux groupes en fonction de l'âge :

- Chez le grand enfant L'hépatite est associée à la présence dans le sérum d'un titre élevé d'un autoanticorps non spécifique d'organe mis en évidence par immuno-fluorescence : anticorps anti-réticulum endoplasmique, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-cytosol.

L'anticorps anti-muscle lisse est dirigé contre les filaments d'actine. Les anticorps anti-réticulum endoplasmique reconnaissent une ou deux protéines de poids moléculaire 48 ou 66Kd La protéine de 48Kd est le cytochrome P450 II D 6. Des anticorps anti-noyaux peuvent être mis en évidence chez un tiers des enfants porteurs d'anticorps anti-muscle lisse [39,40]. Comme chez l'adulte il existe une forte prédominance féminine.

L'hépatite auto-immune est reconnue :

- Soit devant un début aigue simulant une hépatite aigue virale, voire une hépatite fulminante,
- Soit devant un ictère avec asthénie progressive,
- Soit devant la découverte fortuite d'une hépatomégalie avec augmentation des transaminases.

L'examen montre le plus souvent des signes de maladie hépatique patente avec une hépatomégalie, une splénomégalie, parfois un ictère une ascite et des angiomes stellaires. Les examens biologiques montrent une augmentation de transaminases et surtout des gammaglobulines sériques ; celle-ci est habituellement considérable (35g/l en moyenne) pouvant parfois dépasser 70g/l. Le temps de Quick est anormal dans près de la moitié des cas. Les anomalies biologiques peuvent s'atténuer spontanément jusqu'à disparaître au décours d'une poussée. La laparoscopie et la biopsie hépatique à l'aiguille sont nécessaires pour évaluer le degré d'agressivité histologique et surtout pour rechercher une cirrhose. Celle-ci est présente dans 90 % des cas au moment du diagnostic. Dans un cas sur deux, la biopsie hépatique à l'aiguille ne permet pas à elle seule le diagnostic de cirrhose en raison de son caractère macronodulaire. La recherche d'auto-anticorps anti-tissus doit être faite dans un laboratoire expérimenté pour éviter les erreurs par défaut ou

par excès qui peuvent être observées si le laboratoire n'a pas l'expérience suffisante. L'examen recherche également une atteinte auto-immune extra hépatique (parfois également présente chez un membre de famille) : vitiligo, diabète, thyroïdite (qui s'observent surtout dans les formes avec anticorps anti-réticulum endoplasmique), ou cholangite sclérosante, péri-cholangite, maladie inflammatoire du tube digestif, arthrite rhumatoïde (qui s'observent surtout dans les formes avec anticorps antimuscle lisse).

- chez le nourrisson: a partir de l'âge de 3 mois, l'atteinte hépatique est caractérisée par un aspect histologique d'hépatite à cellules géantes associée à une anémie hémolytique autoimmune. Le début est souvent aigu avec un ictère fébrile ou une anémie hémolytique sévère ; l'examen clinique montre une hépatomégalie et une splénomégalie. Les transaminases sont très augmentées. Le temps de Quick peut rapidement devenir anormal. Le test de Coombs direct est positif. Un tel tableau doit conduire à faire très rapidement une biopsie hépatique à l'aiguille ; elle met en évidence la transformation des hépatocytes en cellules géantes multinuclées. Le traitement immunosuppresseur est alors commencé selon des modalités voisines de celles de l'hépatite auto-immune de l'enfant plus grand. L'adjonction de ciclosporine aux corticoïdes et à l'azathioprine peut être nécessaire dans les formes les plus graves. Le traitement peut habituellement être arrêté sans rechute après 5 ans ; les examens faits à ce moment montrent habituellement l'absence de cirrhose [45].

Dans notre série le seul cas d'hépatite auto-immune et qui avait les AC anti LKM positive et les AC anti muscle lisse positive a été perdue de vue.

5. Les causes vasculaires :

5.1. Maladies veino-occlusives :

C'est une obstruction non thrombotique des veines hépatiques de plus petit calibre par un épaissement concentrique sous-endothéliale fait d'œdème, d'hématies, puis de fibrose lâche. L'atteinte peut être totalement asymptomatique ou se manifeste comme un bloc supra-hépatique : douleurs de l'hypochondre droit, ascite, hépatomégalie et ictère. Les anomalies des tests hépatiques incluent généralement une augmentation modérée des tests de cholestase, et une augmentation très diverse des transaminases allant de 1,5 à plus de 20 fois la limite supérieure de la normale. Dans les cas plus graves, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique voir un syndrome de défaillance multiviscérale accompagnent l'atteinte hépatique.

5.2. Le syndrome de Budd-Chiari :

Le SBC est caractérisé par l'existence d'un obstacle à l'écoulement sanguin dans le système veineux sus-hépatique avec une congestion dans les sinusoides et les veines centrolobulaires. Le mode de début peut être aigu avec installation rapide d'une hépatomégalie et d'une ascite. Il peut être suraigu avec un tableau d'insuffisance hépatocellulaire d'évolution rapidement fatale. Il peut également être insidieux avec apparition progressive d'une hépatomégalie isolée. Les autres signes sont par ordre de fréquence décroissant : l'ascite, la circulation veineuse collatérale, les varices œsophagiennes, la splénomégalie, et rarement un ictère. Le bilan hépatique n'est que peu perturbé [38], l'hypoalbuminémie constatée, peut être expliquée par une fuite protéique dans le liquide d'ascite, et une insuffisance hépatocellulaire au moment des poussées évolutives. L'échographie hépatique est

un excellent examen qui doit être réalisée en premier. Elle permet, de suspecter le diagnostic en montrant les anomalies de la VCI qui peut être comprimée, sténosée ou thrombosée, l'hépatomégalie, l'hypertrophie du lobe de Spiegel, les anomalies des VSH qui peuvent être sténosées, thrombosées, dilatées ou de paroi épaissie et l'existence d'anastomoses veineuses intra-hépatiques [35].

Cet examen peut cependant être pris en défaut surtout pour détecter une membrane veineuse [39], d'où l'intérêt d'une cavographie ou mieux d'une double cavographie par voie haute et basse. Cet examen a l'intérêt de visualiser une sténose, une thrombose ou une compression de la VCI, de permettre une étude des pressions sus et sous-hépatiques à la recherche d'un éventuel gradient dont la constatation est d'un grand intérêt dans l'orientation de la technique chirurgicale d'anastomose porto-systémique. Elle permet aussi de tenter le cathétérisme et l'opacification des veines sous-hépatiques. Cette opacification peut aussi se faire par voie transhépatique transpariétale. Elle permet de prouver le SBC en montrant la sténose ou la thrombose des VSH, le réseau veineux de dérivation collatérale qui peut se développer, soit à partir des territoires hépatiques dont le drainage est perturbé vers les VSH des territoires voisins libres, soit à travers la capsule du foie vers les veines rétropéritonéales et intercostales [41]. La biopsie hépatique montre dans le SBC une congestion sus-hépatique avec notamment une dilatation des veines centrolobulaires et des sinusoides, une érythrodiapédèse et une nécrose hémorragique centrolobulaire dans les formes aiguës, et une fibrose à prédominance centrolobulaire dans les formes évoluées, cette congestion ménage souvent, du moins au début, le lobe de Spiegel qui est drainé directement dans la VCI. Actuellement, outre l'échographie et la tomодensitométrie, l'IRM semble être un

nouveau moyen non invasif qui permet de poser avec certitude le diagnostic de SBC [42].

Dans notre série aucun cas de causes vasculaire n'a été objectivé.

5.3. L'hépatite ischémique ou foie de choc :

Se définit par un tableau d'hépatite aiguë avec une élévation massive et réversible de l'ASAT, en l'absence de toute cause virale ou toxique. Typiquement, l'aspect histologique est une nécrose centrolobulaire sans infiltrat cellulaire. La physiopathologie de l'hépatite ischémique est complexe, reste encore discutée. Actuellement, les deux hypothèses les plus fréquemment évoquées sont l'ischémie/reperfusion hépatique et l'hypersensibilité du système vasculaire splanchnique à l'angiotensine. L'hépatite ischémique survient en présence de l'association d'une hypoxie hépatique à une congestion veineuse hépatique le plus souvent secondaire à une cardiopathie préexistante. L'hypoxie hépatique peut être la conséquence d'une baisse du flux sanguin hépatique liée à une chute du débit cardiaque ou à une hypoxémie artérielle. Les causes du bas débit cardiaque sont classiquement cardiogéniques, mais elles peuvent être aussi hypovolémiques ou toxiques. Plus rarement, l'hypoxémie artérielle profonde, en l'absence de tout état de choc, est la seule cause retrouvée. L'incidence de l'hépatite ischémique en réanimation n'a pas été évaluée. La mortalité des patients souffrant d'une hépatite ischémique est élevée avec un taux supérieur à 50 % à six mois. Le pronostic dépend de la cardiopathie sous-jacente.

6. Les causes malignes :

6.1. L'hépatoblastome :

L'hépatoblastome est la tumeur hépatique maligne la plus fréquente chez l'enfant. Elle atteint surtout les enfants âgés de moins de 3 ans. Il s'agit d'une tumeur rare dont l'incidence semble augmenter ces dernières années. Elle peut être isolée ou s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de prédisposition. Le diagnostic est rapidement évoqué sur l'association d'une tumeur du foie avec un taux d'alpha-fœtoprotéine sérique élevé. Les signes caractéristiques en imagerie sont le reflet de la composante histologique et doivent non seulement confirmer la localisation intrahépatique de la masse, mais aussi renseigner sur l'opérabilité de la tumeur et identifier des localisations secondaires. L'anatomopathologie et les marqueurs tissulaires vont confirmer le diagnostic et permettre de mettre en évidence des critères histo-pronostiques. Plusieurs voies de signalisation impliquées ou non dans le développement du foie ont été identifiées, permettant non seulement d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques mais aussi d'établir une classification des hépatoblastomes. Le traitement associe une chimiothérapie à base de cisplatine à l'exérèse chirurgicale de la tumeur qui peut dans certains cas nécessiter une transplantation hépatique. Le pronostic de ces tumeurs est bon dans l'ensemble avec une survie globale aux alentours de 80 % à trois ans, plus élevée dans les formes de risque standard que dans les formes de haut risque caractérisées par la présence d'au moins un des facteurs suivants : présence de métastases, atteinte diffuse du foie, un taux d'alpha-fœtoprotéine normal, rupture tumorale ou envahissement vasculaire.

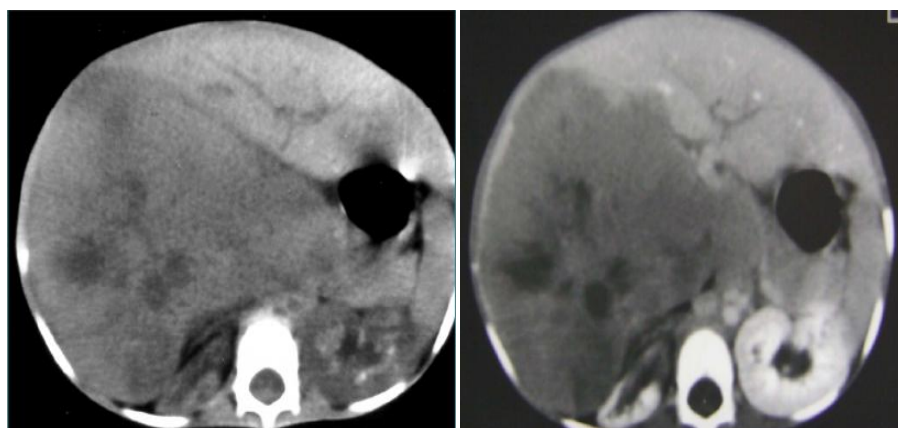


Figure 18: TDM : volumineuse masse tissulaire polylobée hétérogène

Observation N° 1 :

Nourrisson de 6 mois, sans ATCD pathologiques notables, admis pour distension abdominale, chez qui l'examen clinique a objectivé une énorme hépatosplénomégalie avec un état de conscience conservé.

Le bilan biologique a mis en évidence une anémie microcytaire à 8.9 g/dl, une hyperleucocytose à 13 390 éléments/mm³, une thrombocytose à 1 081 000 éléments/mm³, un taux Alpha foetoprotéine élevé à 9 fois la normal, un taux de transaminases élevé à 10 fois la normal, un TP bas à 55% avec une normoalbuminémie, normoglycémie et des sérologies virales négatives.

La TDM TAP a été réalisée, objectivant une volumineuse masse tissulaire du foie droit sans envahissement des organes de voisinage en faveur d'un hépatoblastome.

Traitement : le nourrisson a bénéficié d'une hépatectomie droite plus chimiothérapie.

Evolution : le patient a bien évolué.

6.2. La lymphohistiocytose familiale (LHF) :

Est une maladie héréditaire rare et sévère s'exprimant le plus souvent avant 18 mois de vie et transmise selon un mode autosomique récessif. Son mécanisme physiopathologique précis ainsi que la localisation chromosomique du gène incriminé sont encore inconnus. Cette maladie fait partie du groupe des histiocytoses non langerhansiennes, mais il faut plutôt l'intégrer au sein des syndromes lymphohistiocytaires ou d'activation macrophagique qui ont de nombreux points communs dans leur présentation clinique et biologique malgré les causes et les terrains différents [46].

6.3. Leucémie aigue :

Hémopathie caractérisée par une prolifération anormale de globules blancs dans la moelle osseuse, ces se répandent dans le sang et infiltrent différents organes dont ils perturbent le fonctionnement. Elle est représentée par 2 grands types : Les leucémies aiguës lymphoblastiques qui représentent 80 % des leucémies de l'enfant et les leucémies aiguës myéloblastiques sont plus rares chez l'enfant.

Le diagnostic clinique fait d'un syndrome anémique, un syndrome hémorragique et syndrome tumorale constitué d'adénopathies, une splénomégalie dans 75 % des cas, associée à une hépatomégalie dans la moitié des cas. Les douleurs osseuses ou juxta-articulaires en rapport avec l'infiltration de la moelle osseuse sont présentes dans 1/3 des cas. Les douleurs osseuses ou juxta-articulaires en rapport avec l'infiltration de la moelle osseuse sont présentes dans le 1/3 des cas. La biologie met en évidence Une anémie normochrome, une thrombopénie et une hyperleucocytose ou une lymphopénie. La présence des

blastés dans le sang n'est pas constante. Le myélogramme objective une infiltration monomorphe de cellules blastiques.

L'infiltration hépatique par des cellules leucémiques est constantes à la phase de début d'une leucémie aigue. Il peut être associé à des lésions hépatiques non spécifique. L'insuffisance hépatique grave est liée à l'envahissement massif du foie par les blastés.

Dans notre étude le nombre limité de malades ne permet pas malheureusement de conclure à des résultats qui reflètent réellement le pourcentage des étiologies de notre contexte, une autre étude, avec un nombre plus exploitable doit faire suite.

Tableau 27 : Comparaison des différentes étiologies selon les séries

Etiologie	Notre étude	Maameri (2008) [3]	Afanetti (1986– 2007) [49]	Narkewicz (1999–2008) [50]
Causes infectieuses	20%	36,83%	22%	6.4%
Causes métaboliques	11%	13,15%	34%	9.7%
Causes toxiques	4.4%	5,26%	14%	15.8%
Causes dysimmunes	2.2%	0%	6%	6.8%
Causes hépatobiliaires	17.7%	7,89%	–	–
Causes maligne	2.2%	5,26%	4%	–
Cause inindéterminées	42.2%	28,94%	18%	46.8%

IV. Evolution et complications

Pour évaluer les facteurs influençant le pronostic vital dans les insuffisances hépatocellulaires de l'enfant, la cohorte anglo-saxonne Pediatric Acute Liver Failure study group [50] de même que d'autres séries, ont conclu que l'étiologie de l'IHC n'influence pas le taux de mortalité, non plus le pronostic. Dans notre série 3% des cas ont bien évolué sous traitement, ce qui confirme qu'avec une prise en charge correcte et à temps, les patients atteints d'IHC peuvent être sauvés, de même toute complication peut être évitée. Le suivi n'a pas pu être assuré chez plus 40% des patients, ceci est due au niveau socio-économique et culturel bas, qui rend parfois la tâche du médecin traitant de plus en plus difficile, et diminue les chances des enfants malades de guérir.

Tableau 28 : comparaison de l'évolution des malades dans différentes séries

Evolution	Amélioration	Décès	Transplantation hépatique	Survie à j21 après TH
Notre étude	35%	7%	-	-
Maameri [3] (2008)	50%	10.52%	-	-
Afanetti [49] (1986-2007)	34%	28%	41%	64%
Narkewicz [50] (1999-2008)	53%	14%	32%	85%

1. Evolution :

L'insuffisance hépatique aiguë s'accompagne d'importantes morbidité et mortalité malgré l'amélioration de la prise en charge médicale et la bonne codification technique de la transplantation hépatique. Une meilleure connaissance pathogénique devrait permettre prochainement une approche thérapeutique physiopathologique plus spécifique. Le concept du foie bioartificiel, permettant une suppléance hépatique transitoire dans l'attente d'un donneur optimal tout en maintenant la possibilité d'une régénération hépatique à partir du foie natif, est une perspective de proche avenir en clinique humaine. Il existe deux profils évolutifs :

1.1.Evolution favorable :

1.1.1.Evolution spontanément favorable chez les survivants :

Le degré de récupération de la fonction hépatique est fonction de la cause de l'IHC. La récupération est généralement complète si l'IHC est due à une hépatite A ou à un facteur médicamenteux. Par contre, si elle est causée par une hépatite B ou C, les lésions hépatiques ont plus de risque d'évoluer vers la chronicité.

Dans notre étude 5 patients atteints de l'IHC secondaire à une hépatite A ont bien évolué de même pour les deux cas de l'intoxication médicamenteuse.

1.1.2.Evolution favorable après transplantation :

Après transplantation pour hépatite à virus B, des immunoglobulines anti-HBs sont administrées parallèlement à la vaccination contre le virus B. Cette façon de faire vise à prévenir l'infection du greffon, laquelle ne récidive jamais de façon fulminante. Les hépatites graves à virus A ne récidivent pas sur le greffon.

Les hépatites auto-immunes guérissent en règle générale sans séquelle.

Les maladies métaboliques, comme la tyrosinémie héréditaire et le déficit en ornithine-carbamyl-transférase, sont définitivement guéris après transplantation hépatique (dans la tyrosinémie, le syndrome de Fanconi disparaît en général avec la greffe du foie seul [54]). IL en est de même de la maladie de Wilson ; dans ce dernier cas, des séquelles résiduelles neurologiques peuvent toutefois persister.

1.2. Evolution défavorable :

La grande variété des causes d'IHC chez l'enfant oblige à une recherche étiologique attentive dans tous les cas. C'est pourquoi, en cas d'évolution mortelle, avant qu'un diagnostic précis ait pu être porté, il est de règle de conserver à -20°C les urines, du plasma et du LCR, et de faire un prélèvement de foie immédiatement post-mortem pour examen histologique (à conserver dans le liquide de Bouin alcoolique), Un examen enzymologique ou de biologie moléculaire (à conserver dans l'azote liquide) et un examen au microscope électronique (dans le glutaraldéhyde à 2,5% tamponné, à conserver à $+4^{\circ}\text{C}$) ainsi qu'un prélèvement de peau pour culture de fibroblastes [55].

2. Complications :

Les principales complications que l'on peut rencontrer dans les IHC fulminantes sont :

- **L'œdème cérébral** : complique plus que la moitié des encéphalopathies hépatiques en stade III et IV [56], il s'agit d'une complication majeure de l'IHC qui peut être responsable d'un syndrome d'hypertension intracrânienne avec risque d'engagement cérébral. L'œdème cérébral serait la cause d'environ 40

% des décès [65]. Son mécanisme reste inconnu. Des troubles de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique sont probables. Ils expliquent l'hypersensibilité du cerveau à l'action des médicaments tels que les sédatifs, les antiémétiques et les betalactamines [57].

- **Le syndrome hémorragique** : survient spontanément chez moins de 10 % des patients atteints d'IHC fulminantes ; il s'agit le plus souvent de saignement du tube digestifs. La tendance hémorragique est la conséquence de la diminution de synthèse des facteurs II, V, VII et X par le foie ; il s'y associe un certain degré de coagulation intra-vasculaire disséminée avec thrombocytopénie, une fragilité capillaire ainsi qu'une augmentation de la fibrinolyse.
- **L'hypertension portale et ascite** : l'hypertension portale avec élévation du gradient porto-cave est fréquente au cours de l'IHA. Conséquence d'un bloc intra-parenchymateux par réduction de l'espace vasculaire (collapsus des sinusoides), elle semble proportionnelle à l'importance de l'insuffisance hépatocellulaire. L'ascite transudative se développe préférentiellement lorsqu'existe un gradient porto-cave élevé (au delà de 6 mmHg), une rétention hydrosodée ou des phénomènes inflammatoires péritonéaux associés [58]. Ascite et hypertension portale sont totalement régressives chez les patients recouvrant une intégrité hépatique spontanée. **Dans notre étude les deux principales complications observées chez nos malades étaient l'HTP et l'ascite.**
- **Coagulopathie** : la baisse des facteurs I, II, V, VII, IX et X est constante et responsable de l'allongement du temps de Quick. Le facteur VII, à demi-vie courte, diminue massivement dès la phase initiale. La chute du facteur V est spécifique de l'IHA, et sert, de ce fait, de traceur pour l'évolutivité et la gravité de l'atteinte hépatocellulaire [59]. À l'opposé, le facteur VIII, non synthétisé par l'hépatocyte, est habituellement normal voire élevé. Le facteur V, le temps

de prothrombine et ses différents modes d'expression (secondes, ratio, pourcentages), l'International Normalized Ratio (INR) constituent des marqueurs pronostiques d'intérêt variable selon les équipes et l'étiologie de l'IHA [60, 61, 62, 63]. Un rôle prédictif a également été attribué au rapport facteur VIII/facteur V, dont la valeur supérieure à 30 indiquerait une évolution défavorable [59]. Dès la phase initiale, une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) avec consommation des facteurs et fibrinolyse secondaire peut exister [64, 65]. Qu'elle soit exacerbée par un sepsis, un apport exogène de fractions coagulantes activées ou une diminution du taux d'antithrombine III, sa réalité doit être recherchée. Il importe en effet, d'un point de vue pronostique, de distinguer un défaut de synthèse du facteur V d'une excessive consommation. Une diminution plus importante du taux de facteur V comparativement aux autres facteurs synthétisés par le foie est une bonne orientation diagnostique. Une atteinte quantitative et qualitative de la fonction plaquettaire est habituelle. Conjointement à la thrombopénie (souvent inférieure à 80 000/mm³), il existe un dysfonctionnement plaquettaire, avec anomalies de l'agrégation et de l'adhésivité par chute de l'ADP intracellulaire. À l'inverse, l'augmentation des taux sériques du facteur Von Willebrand peut accroître l'adhésivité plaquettaire. Des hémorragies digestives hautes sévères ont été rapportées dans 5 à 30 % des cas d'hépatite fulminante [59, 65]. Les autres sites exposés aux complications hémorragiques sont le nasopharynx, l'arbre bronchique, la sphère génitale, le rein, le rétropéritoine et les points de ponction.

- **La dysfonction rénale** : l'atteinte rénale est une complication fréquente de l'insuffisance hépatique aiguë. Au stade IV d'encéphalopathie, elle intéresse 75 % des patients intoxiqués au paracétamol (néphrotoxicité directe avec

tubulopathie), et 30 % des autres [66]. L'insuffisance rénale fonctionnelle, par diminution du flux sanguin rénal, en est l'expression la plus habituelle. Elle est la conséquence d'une hypovolémie avec vasoconstriction rénale intense multifactorielle (hyperactivité sympathique, élévation de l'activité rénine plasmatique, effet conjoint de l'ADH, d'endotoxines bactériennes, et de substrats vasoconstricteurs : leucotriènes, thromboxane A₂, endothéline), dont la pérennisation induit une tubulopathie organique puis une nécrose tubulaire. La sévérité de l'insuffisance rénale n'est pas corrélée à l'importance de la nécrose hépatocytaire ; mais l'association grève lourdement le pronostic [65].

- **Les troubles métaboliques** : les troubles acido-basiques sont fréquents. Une alcalose mixte est habituelle. Plus rarement, une acidose métabolique peut apparaître au décours d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance circulatoire périphérique. Cette acidose métabolique, indice pronostique défavorable, touche 30 % des patients développant une insuffisance hépatique grave liée au paracétamol et 10 % des autres étiologies [56]. Enfin, la dépression des centres respiratoires peut, en l'absence de ventilation artificielle, entraîner hypercapnie et acidose respiratoire. L'hypoglycémie survient chez 40 % des patients en insuffisance hépatique fulminante, notamment chez l'enfant. Elle résulte d'une baisse de la néoglucogénèse hépatique, d'une altération du relargage des hydrates de carbone, et de variations des concentrations sériques en insuline et glucagon. Les dysnatrémies peuvent majorer l'atteinte cérébrale, de même que l'hypophosphorémie, l'hypomagnésémie, et l'hypocalcémie. L'hypokaliémie, aggravée par l'alcalose, est fréquente.

- **Les modifications cardiovasculaires** : présentes dès les premiers signes d'encéphalopathie hépatique, elles se caractérisent par un profil hyperkinétique avec hyperdébit et chute des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, dont l'étiopathogénie n'est pas univoque. Une libération d'un ensemble de médiateurs endogènes, sels biliaires, prostaglandines, glucagon, endotoxines transloquées, sérotonine, et substrats encéphaliques non hormonaux, est évoquée. Des troubles du rythme, de la conduction et de la repolarisation sont parfois observés. Ils témoignent habituellement d'une aggravation de l'oedème cérébral et ne sont pas spécifiques de la nécrose hépatocytaire. Des anomalies de l'autorégulation microcirculatoire avec ouverture de shunts perturbent l'extraction et la consommation d'oxygène tissulaire. Ces troubles hémodynamiques conditionnent fortement le pronostic et justifient, pour certains, un monitoring précoce par cathétérisme droit afin d'adapter au mieux la thérapeutique [65, 67].
- **Les anomalies ventilatoires** : les patients en IHA développent fréquemment une hypoxémie d'intensité variable et de mécanisme complexe conduisant au syndrome hépatopulmonaire [68]. Ainsi, Trewby et Al rapportent, chez 37 % des patients en hépatite fulminante, des signes cliniques et radiographiques d'oedème pulmonaire[69].

La survenue préférentielle de ce désordre chez les patients en encéphalopathie stade IV et l'absence d'élévation de la PCP suggèrent, par analogie avec l'oedème cérébral, une cause toxique avec altération de la membrane alvéolo-capillaire. Des phénomènes de vasodilatation intra-pulmonaire, des micro-thromboses plaquettaires, contribuent à la survenue de cette hypoxémie. En fait, l'apparition de multiples

shunts artérioveineux pulmonaires semble l'hypothèse étiopathogénique la plus séduisante. Par ailleurs, toute endotoxémie, inflation hydrosodée, microinhalation, atélectasie, ou hémorragie intra-alvéolaire peut accentuer les troubles de l'hématose. Complications infectieuses Les complications septiques sont fréquentes et graves. Hautement favorisées par les manoeuvres invasives, elles intéressent préférentiellement les sphères respiratoire et urinaire, ainsi que les sites d'insertion des cathéters. Une étude prospective, portant sur un collectif de 50 patients en IHA grave, retrouve une incidence d'infections bactériennes d'environ 80 %, les germes les plus fréquemment isolés étant les Cocci à Gram positif [70]. Dans cette même série, 16 patients développent une infection opportuniste fongique de pronostic redoutable, puisqu'elle apparaît comme cause du décès chez 7 d'entre eux [71]. Cette susceptibilité aux infections relève d'une immunodépression relative dont l'origine est multifactorielle. L'altération fonctionnelle de la cellule de Kupffer, majorée par le déficit en fibronectine, permet un passage systémique de bactéries ou résidus bactériens d'origine digestive. Il s'y associe une perte des propriétés phagocytaires du polynucléaire neutrophile, avec déficience de l'opsonisation et chute du complément sérique. Enfin, l'activité de l'interleukine II, indispensable à l'expression des lymphocytes T et B est réduite. Lésions pancréatiques Des constatations autopsiques de pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique, chez les patients décédés d'IHA grave, ne sont pas exceptionnelles.

- **Défaillance multiviscérale** : le syndrome de défaillance multiviscérale avec hyperdébit cardiaque, vasodilatation, SDRA et insuffisance rénale, est une évolution non exceptionnelle de l'IHA. Il représente 20 % de l'ensemble des pathologies ayant fait récuser la transplantation hépatique. Différentes hypothèses pathogéniques sont évoquées : altération de l'endothélium

capillaire avec activation plaquettaire, relargage circulatoire de thromboxane A2, ou troubles de l'épuration hépatocytaire de médiateurs vasoactifs [72].

V. Prise en charge

1. Mesure d'urgence

1.1. Patient instable :

Parfois, le malade atteint d'IHC se présente d'emblée avec un choc hypovolémique, un coma, des convulsions ou une hypoglycémie. Un traitement symptomatique immédiat est alors indiqué.

1.2. Patient stable ou stabilisé :

Envisager de transférer le malade dans un service de réanimation pour enfants, le traitement des IHC sévères et graves ne se conçoit qu'en service de réanimation pour enfants. Les indications d'admission en réanimation s'appliquant aux cas d'IHC sont décrites ci-dessous. Une fois stabilisé, l'enfant qui remplit ces critères d'admission devrait être transféré en réanimation avant que ne surviennent des complications risquant de mettre en jeu le pronostic vital. Le transfert doit être réalisé dans des conditions maximales de sécurité sous surveillance médicale. En pratique il est nécessaire d'avoir au moins une voie d'abord sûre pour éviter un accident hypoglycémique. L'intubation et la mise en place d'une sonde gastrique sont indispensables, si l'enfant est dans le coma ; afin d'éviter une fausse route.

2. Soins intensifs :

2.1. Critères d'admission en réanimation :

Les critères qui suivent concernent l'enfant atteint d'une IHC : patient présentant les premiers signes cliniques ou électriques d'une encéphalopathie hépatique ; chute des facteurs de coagulation et notamment du facteur V ou du temps de Quick à moins de 50 % alors qu'existe un ictère franc ; acidose lactique ; hypoglycémie difficile à contrôler ; hémorragie digestive haute ; infection associée ; insuffisance rénale.

2.2. Surveillance clinique :

Cette surveillance a pour objet d'évaluer la gravité de l'atteinte hépatique, d'apprécier les risques de complications et d'estimer les chances de guérison spontanée. La qualité de cette surveillance est fondamentale, car c'est sur le profil évolutif de la maladie et de l'IHC que sera posée l'indication d'une transplantation hépatique.

On procède généralement aux mesures suivantes :

- Tension artérielle par méthode non invasive.
- Ou monitoring de la TA par cathéter artériel, de la PVC.
- Mesure horaire stricte des sorties et des entrées.
- Circonférence abdominale toutes les 12h pour détecter l'apparition d'une éventuelle ascite ou pour en suivre l'évolution.
- Sonde gastrique souple en silicone laissée en drainage libre.
- Isolement préventif (sang et liquides biologiques et précautions entériques) [55].

2.3. Surveillance paraclinique :

2.3.1. Hématologie :

- Groupe sanguin ; avec recherche d'agglutinines irrégulières et épreuve de Coombs.
- Hémogramme ; avec hématicrite et compte des plaquettes toutes les 12–24h. Une anémie peut être présente ; elle est le plus souvent secondaire à une spoliation sanguine par saignement ou aux prélèvements sanguins. Une anémie hémolytique associée à une IHC évoque une maladie de Wilson. L'hépatite B ou les hépatites auto-immunes sont quelquefois associées à une anémie hémolytique. Enfin, certaines maladies malignes et certaines hépatites virales s'accompagnent parfois d'une anémie arégénérative. Une leucocytose marquée est fréquente. Elle peut évidemment témoigner d'une infection, mais elle est parfois isolée. Une leucopénie ou une thrombocytopénie causées par une diminution de la fonction de la moelle sont de mauvais pronostic. Une thrombocytopénie peut aussi survenir au cours d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) compliquant l'IHC.
- Hémostase toutes les 12–24 h. Un allongement du temps de Quick est présent dans tous les cas [55].

2.3.2. Biochimie :

Les examens biochimiques nécessaires sont de deux types :

Ceux qui permettent de déterminer la gravité de l'atteinte des fonctions hépatocellulaires, en dehors de l'atteinte de l'hémostase (ex. glycémie, albuminémie, ammoniémie) ;

Ceux qui servent à vérifier l'équilibre acido-basique et hydro-électrolytique (ex. ionogramme, créatininémie).

- Glycémie toutes les 2-6 h : l'hypoglycémie survient dans au moins 40 % des cas d'IHC grave. Elle est due à une diminution des réserves hépatiques en glycogène et à un hyperinsulinisme, lequel est secondaire à une diminution de la dégradation hépatique de l'insuline.
- Albuminémie tous les jours : l'albuminémie est la plupart du temps dans les limites de la normale au début d'une IHC, sa demi-vie étant de deux semaines, donc relativement longue ; par la suite, elle diminue progressivement.
- Transaminases toutes les 12-24 h : les transaminases sont toujours augmentées et leur élévation est proportionnelle à la nécrose hépatique. Toutefois leur normalisation peut être le fait d'une cytolyse majeure.
- Bilirubinémie totale et directe toutes les 12-24 h : l'hyperbilirubinémie est mixte, la bilirubinémie totale pouvant s'élever jusqu'à 255-700 $\mu\text{mol/L}$. Le degré d'hyperbilirubinémie est variable suivant la cause de l'insuffisance hépatique. Ainsi la bilirubine peut être très augmentée dans les hépatites virales graves ; par contre, elle peut n'être que modérément élevée dans les insuffisances hépatiques d'origine toxique.
- Phosphatases alcalines et gamma-glutamyl transférases toutes les 12-24 h : les phosphatases alcalines sont la plupart du temps augmentées. L'augmentation du taux de gamma-glutamyl transférases semble être un élément défavorable.

- Ammoniémie tous les jours : l'ammoniémie est la plupart du temps élevée, mais peut être normale. Son élévation n'est pas toujours en corrélation avec l'état de conscience.
- Taux d'alpha-foetoprotéine : son taux renseigne directement sur une possible régénération hépatique. Il s'agit donc d'un examen indispensable pour prendre la décision relative à une transplantation hépatique.
- Gaz sanguins toutes les 12–24 h. Différentes anomalies peuvent être relevées. L'alcalose respiratoire est fréquente, par hyperventilation centrale ou en réponse à l'hypoxie concomitante. L'acidose métabolique est plus tardive que l'alcalose respiratoire et peut être le signe d'une infection surajoutée, d'une insuffisance circulatoire ou d'une insuffisance rénale [73].
- Ionogramme sanguin et urinaire avec osmolarité toutes les 12–24 h. Dans l'IHC, l'hypokaliémie est favorisée en grande partie par l'hyperaldostéronisme, qui survient quand le foie ne dégrade plus normalement l'aldostérone [57]. Le dosage des protéines plasmatiques permet de déceler une éventuelle hémodilution.
- Calcémie ionisée, phosphorémie, magnésémie tous les jours. Bien que la fréquence de l'hypophosphatémie dans l'IHC ne soit pas connue, certaines données venant de l'adulte laissent croire qu'elle est fréquente et qu'elle pourrait être grave [74]. La cause de cette hypophosphatémie demeure imprécise. Elle est probablement multifactorielle. L'hypophosphatémie est favorisée entre autres facteurs par l'alcalose respiratoire qu'ont souvent les malades atteints d'IHC. Il y a une grande similitude entre les effets de l'IHC elle-même sur le système nerveux central et ceux de l'hypophosphatémie (irritabilité, faiblesse musculaire, confusion, coma),

suggérant que la déplétion en phosphore pourrait être un des éléments menant à l'encéphalopathie hépatique [74]. L'hypomagnésémie existe aussi chez les enfants atteints d'IHC, bien que sa fréquence ne soit pas connue. -Urée sanguine et urinaire et créatinémie toutes les 12-24 h. L'azotémie peut être faussement basse du fait de la diminution de la production hépatique. La créatininémie reflète donc plus exactement la fonction rénale.

2.3.3. Microbiologie :

Les cultures bactériennes (sang, urine, etc.) sont à faire à la moindre suspicion d'infection.

2.3.4. Imagerie :

- Radiographie pulmonaire

En l'absence de monitoring invasif, la mesure de la taille du cœur sert à détecter une hypovolémie secondaire à un saignement ou à une déshydratation iatrogène entraînée par la restriction hydrique. La radiographie pulmonaire sert également à dépister un oedème pulmonaire qui se manifeste initialement par une surcharge interstitielle parfois associée à un épanchement pleural.

- Radiographie de l'abdomen

Cet examen est indiqué en cas de troubles digestifs, comme un syndrome occlusif ou sub-occlusif.

- Echographie abdominale toutes les 24-48 h

Elle est indispensable ; elle permet de dépister l'apparition d'une ascite et de juger de l'échostructure et de la taille du foie.

- Tomodensitométrie cérébrale

Il est indiqué de faire une tomodensitométrie cérébrale en cas d'atteinte neurologique grave ou de détérioration clinique importante. Toutefois, il y a souvent une nette discordance entre les résultats de la tomodensitométrie et la mesure de la PIC, la tomodensitométrie étant normale alors que le malade est en HTIC [75].

2.3.5. Électrophysiologie :

- EEG :

Réalisé une fois par jour ou plus fréquemment dès qu'apparaissent les premiers signes d'encéphalopathie hépatique. Les différents stades de l'encéphalopathie hépatique sont en corrélation avec des anomalies électro-encéphalographiques. Les altérations EEG reconnues chez le grand enfant et l'adulte consistent en la coexistence d'un ralentissement progressif de l'activité de fond et d'anomalies assez spécifiques représentées par des ondes lentes triphasiques. Ces ondes lentes ne sont pas retrouvées chez l'enfant plus jeune. On définit cinq types de tracé EEG de gravité pronostique croissante (tableau 8) [76]. Le ralentissement de la fréquence EEG au-dessous de 2 Hz précédant le passage au type IV est un élément de gravité certain. Il en est de même pour l'apparition de crises électriques, lesquelles témoignent d'une encéphalopathie de stade II ou plus.

- Potentiels évoqués :

Ceux-ci peuvent être intéressants à considérer avant d'envisager la transplantation chez un enfant dont le tracé électro-encéphalographique est de type IV ou V. En effet, à ce stade, les patients peuvent parfois montrer une atteinte importante du tronc cérébral. Dans ce cas, l'indication de la transplantation doit être rediscutée, car le risque de séquelles neurologiques définitives est élevé.

3. Le traitement symptomatique :

3.1. Soins respiratoires :

- FiO₂ pour garder la PaO₂ entre 12 et 13,3 kPa (90–120 mmHg).

3.2. Soins hémodynamique :

- Mettre en réserve une ou plusieurs unités de concentrés érythrocytaires, de plasma frais congelé ou d'un autre dérivé sanguin selon le cas. – Apport hydrique avec un soluté dextrose 5–15% ; administrer 1200–1500mL/m²/j si le patient est à la diète absolue. Maintenir la PVC entre 1 et 5 mmHg, et la glycémie entre 6 et 8 mmol/L (100–150mg/dL).
- Restreindre l'apport en Na à 10 mmol/m²/j : Un certain degré de rétention hydrique est la règle chez le malade en IHC grave. Cette rétention est favorisée par l'hyperaldostéronisme concomitant (secondaire à une dégradation inefficace de l'aldostérone), l'hypoalbuminémie et, souvent, par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [57]. Les mesures ci-dessus visent à contrecarrer la rétention hydrique. Les diurétiques sont à éviter.
- Ajuster l'apport en potassium selon la kaliémie : Les besoins en potassium sont la plupart du temps relativement élevés du fait de

l'hyperaldostéronisme et de la diarrhée, laquelle est fréquente chez les malades en IHC.

3.3. Soins neurologiques :

- Eviter autant que possible les facteurs aggravant l'encéphalopathie hépatique. En pratique, ceux-ci sont surtout l'infection et les hémorragies gastro-intestinales.
- Traitement de fond de l'HTIC.

L'alcalose respiratoire peut aggraver l'encéphalopathie hépatique et l'hyperventilation ne permet pas de prévenir l'œdème cérébral chez les malades présentant une IHC. Une hyperventilation modérée (PaCO₂ entre 4,0 et 4,7 KPa ou 30–35 mmHg) est donc préconisée si besoin est tout en gardant le pH inférieur à 7,50.

3.4. Soins digestifs et nutrition

- Prophylaxie des hémorragies digestives acquises : les hémorragies digestives sont prévenues par l'administration gastrique d'antiacides colloïdaux. Les antagonistes des récepteurs-H₂ comme la ranitidine ou la cimétidine sont formellement proscrits, car ils peuvent aggraver l'état neurologique, et ces médicaments ont une toxicité hépatique spécifique. On utilisera plutôt l'association sucralfate-hydroxydes d'aluminium et de magnésium dont l'efficacité dans la prévention des hémorragies digestives est clairement établie.
- Alimentation possible par la bouche (stades I et II) : Régime avec quantité normale de calories pour l'âge, faible teneur en sodium, faible teneur en protéines (0,5g/kg/j) et forte teneur en hydrates de carbone. S'il s'agit d'un jeune bébé chez lequel il est possible que l'IHC soit due à une erreur

innée du métabolisme, comme une tyrosinémie, une galactosémie ou une intolérance congénitale au fructose, il faut tenter de préciser le diagnostic avant d'utiliser les laits habituels.

- Alimentation impossible par la bouche : Alimentation entérale continue dès que possible ou alimentation parentérale.
- Quel que soit le lait choisi, les critères diététiques décrits ci-dessus pour l'alimentation orale doivent être respectés autant que possible. Pour le jeune enfant, on préconise l'utilisation d'un lait habituel, en le reconstituant de manière à fournir l'apport protéique de base, soit environ 0,5 g/kg/j. Des substituts non protéinés à haute teneur en glucides peuvent être ajoutés pour augmenter l'apport calorique de la préparation. Si ces substituts ne sont pas employés, vaut mieux utiliser un lait pauvre en sel, en donnant l'apport calorique supplémentaire par voie intraveineuse. Une alimentation par voie parentérale peut être nécessaire si des troubles digestifs viennent contre-indiquer l'alimentation entérale. On utilise dans ce cas une alimentation hyperglucidique utilisant des concentrations de glucose de 15 à 20%. L'apport protéique doit toujours être limité à moins de 0,5 g/kg/j. Un apport normal en vitamines et oligo-éléments complète le régime. Les solutions intraveineuses de lipides ou d'acides aminés à plus forte concentration sont contre indiquées [55].

3.5. Autres :

- Plasma frais congelé : il n'est pas prouvé que l'administration régulière de plasma toutes les 6 à 8 heures diminue le risque de saignement. De plus, l'administration systématique de plasma peut entretenir une surcharge hydrique et protéique et favoriser l'apparition d'un œdème pulmonaire ou aggraver l'encéphalopathie. Enfin, la décision de transplanter est prise en

fonction de l'hémostase dont on doit pouvoir suivre l'évolution naturelle. C'est pourquoi le plasma est réservé aux malades présentant un saignement actif ou lorsque la décision de transplanter a été prise et que l'enfant est inscrit dans la liste d'attente.

- Transfusion de plaquettes : Les concentrés de plaquettes sont indiqués si le patient saigne et si la numération plaquettaire est inférieure à 50 000/mm³.
- Vitamine K : L'administration de vitamine K par voie intraveineuse lente est justifiée s'il y a une forte diminution des facteurs vitamine K-dépendants (facteurs II, VII et X). Elle n'a cependant aucun effet sur la synthèse de ces facteurs au stade d'IHC grave.
- Pas de stéroïdes : Aucune étude n'a démontré l'utilité des stéroïdes dans l'IHC. Leur seule application reste les hépatites auto-immunes dans lesquelles ils sont associés à un traitement immunodépresseur.
- Pas d'antibiothérapie prophylactique Les complications infectieuses sont traitées sur des preuves bactériologiques ou sur une très forte probabilité clinique [55].

3.6. Traitement des complications

- Détérioration neurologique subite : Une détérioration neurologique subite doit faire évoquer deux diagnostics en l'absence de prise de sédatifs ou d'autres médicaments. La première hypothèse est une poussée d'HTIC liée à un œdème cérébral. Dans ce cas, il est nécessaire d'envisager la mise en place d'un monitoring continu de la PIC et d'appliquer un traitement médical plus radical. La seconde hypothèse est celle d'une hémorragie intracrânienne. Une tomodensitométrie cérébrale s'impose s'il existe des signes neurologiques de focalisation, des hémorragies au fond d'œil ou si

aucun facteur aggravant de l'encéphalopathie hépatique expliquant la détérioration neurologique n'est identifié. En cas d'hémorragie cérébrale, l'administration de produits sanguins visant à corriger au maximum l'hémostase est nettement indiquée.

- Convulsions : il est important d'éliminer d'autres causes que l'encéphalopathie hépatique elle-même, comme une hyponatrémie, un saignement intracrânien et surtout une hypoglycémie, particulièrement si les convulsions surviennent alors que le patient en est au stade II, IIIA, ou IIIB. En effet, les convulsions attribuables à l'encéphalopathie hépatique surviennent généralement en phase préterminale, au cours du stade IV. Le traitement anticonvulsivant passe au second plan par rapport à l'urgence de la transplantation hépatique. Il est dans tous les cas contre indiqué de manière préventive ou sur les seules données de l'EEG. Sa seule et principale justification serait un malade déjà inscrit sur la liste de transplantation, qui présenterait des convulsions subintrantes dues à l'encéphalopathie hépatique. L'anticonvulsivant choisi devrait répondre aux caractéristiques suivantes : déprimer le moins possible la respiration et l'état de conscience et avoir une pharmacocinétique peu ou pas modifiée par la maladie hépatique. La phénytoïne remplit à peu près ces conditions. Bien qu'elle soit métabolisée au niveau du foie, son élimination n'est pas altérée par l'atteinte hépatique. Cependant, la posologie devrait être ajustée d'après la fraction libre plutôt que d'après le taux sérique total, étant donné l'hypoalbuminémie presque toujours présente dans une IHC. Le diazépam doit être proscrit. Si la phénytoïne n'est pas suffisante, le lorazépam est une solution de rechange valable. Contrairement au diazépam, la clairance de ce médicament reste à peu près normale au

cours d'une décompensation hépatique. Il n'y a donc pas de risque d'accumulation [55].

- Hyponatrémie : Il s'agit la plupart du temps d'une hyponatrémie de dilution, et la restriction hydrique est généralement suffisante. Si l'hyponatrémie est marquée et le patient symptomatique, l'administration de sodium sous forme concentrée peut s'avérer nécessaire.
- Insuffisance rénale aiguë : Il y a trois principaux types d'atteintes rénale dans l'IHC grave : l'insuffisance prérénale secondaire à une hypovolémie, la nécrose tubulaire aiguë et l'insuffisance rénale fonctionnelle ou syndrome hépatorénal (SHR). L'atteinte rénale peut aussi être due à l'effet direct sur le rein du produit toxique à l'origine de l'IHC, mais cela est rare. Lorsqu'elle survient, la nécrose tubulaire aiguë serait causée soit par les mêmes substances toxiques qui sont à l'origine de l'IHC, soit par une hypotension artérielle prolongée ou un choc septique associé. Le SHR est un diagnostic d'exclusion, que l'on pose une fois l'insuffisance prérénale et la nécrose tubulaire aiguë éliminées. Ses caractéristiques biologiques sont un sédiment urinaire normal, un sodium urinaire bas (inférieur à 10–20 mmol /L), un rapport créatinine urinaire sur créatinine plasmatique élevé (supérieur à 30/L) et un rapport osmolarité urinaire sur osmolarité plasmatique élevé (supérieur à 1) [64]. La pathogenèse du SHR est obscure. Ce syndrome pourrait être dû à des substances vasoactives produites ou non métabolisées par le foie atteint, telles que la rénine, des endotoxines, etc. Une diminution rapide du volume intravasculaire, provoquée par exemple, par un saignement digestif ou par l'emploi de diurétiques puissants, peut favoriser l'apparition d'un SHR. Sur le plan pratique, la survenue d'un SHR est de mauvais pronostic. En effet non

seulement elle témoigne d'une IHC préterminale, mais de plus elle complique sérieusement la transplantation hépatique et ses suites immédiates. Dans certains cas, il est nécessaire de recourir à des méthodes d'épuration extrarénale si une rétention hydrique ou une hyperkaliémie met en jeu le pronostic vital. Le choix de la méthode est fonction des habitudes locales. La solution la plus appropriée reste l'hémodiafiltration artérioveineuse continue. Il est possible d'avoir recours à la dialyse péritonéale, mais celle-ci ne pourra évidemment pas être poursuivie en peropératoire ni en postopératoire immédiat, périodes durant lesquelles il faudra utiliser l'hémodialyse. Quelle que soit la méthode choisie, le soluté de compensation doit être accompagné, non pas d'un tampon acétate, mais d'un tampon bicarbonaté, étant donné l'insuffisance hépatique.

- Suspicion d'infection : Les manifestations cliniques d'infection, comme une détérioration inexplicable des fonctions mentales supérieures ou des épreuves de fonctions hépatiques, sont parfois difficile à reconnaître. Un traitement vigoureux et précoce s'impose au moindre doute, puisque l'infection est l'un des principaux facteurs aggravant l'encéphalopathie hépatique. Malheureusement, rare sont les antibiotiques dont la pharmacocinétique a été étudiée dans le contexte d'une décompensation hépatique.

4. Traitement étiologique :

Les causes d'IHC accessibles à un traitement spécifique sont peu nombreuses. Il est nécessaire de les évoquer en priorité, car le succès du traitement spécifique est conditionné par sa précocité.

4.1. Galactosémie :

Retrait de toute source de galactose de l'alimentation, pas de lactulose.

4.2. Tyrosinémie héréditaire :

Le problème de la tyrosinémie héréditaire est plus complexe. Les crises de décompensation aiguë parfois déclenchées par une infection peuvent survenir très tôt dans la vie. Elles ne sont pas toujours contrôlées par un régime limité en tyrosine, phénylalanine et méthionine. Le plus souvent, l'insuffisance hépatique persiste et l'évolution est compliquée de « crises » neurologiques évoquant des accès de porphyrie aiguë. Le but du traitement est d'essayer de retarder l'échéance de la transplantation pour qu'elle puisse être réalisée le plus tard possible sur un enfant en bon état nutritionnel. La transplantation est généralement réalisée au cours de la première année de la vie pour les formes aiguës de la maladie.

4.3. Maladie de Wilson :

La maladie de Wilson pose un problème délicat. Dans la majorité des cas, le traitement chélateur du cuivre par la D-pénicillamine (1-2 g/j p.o. pour le grand enfant et l'adolescent) est efficace et peut permettre d'éviter la transplantation. Cependant, près de 20 % des personnes traitées à la D-pénicillamine ont des réactions d'hypersensibilité dans les semaines qui suivent le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, leucopénie, thrombocytopénie, etc [79]. L'arrêt du médicament suivi d'une désensibilisation sous couverture de corticostéroïdes est efficace dans la majorité des cas. De 5 à 7 % des malades présentent des réactions sévères (ex. lupus ; syndrome néphrotique; pemphigus; myasthénie) qui doivent être traitées avec un autre chélateur ; la trientine. De toute

façon ; les formes fulminantes avec encéphalopathie grave ne répondent habituellement pas à la D-pénicillamine et la transplantation hépatique en urgence reste l'unique solution. Une hémofiltration, une plasmaphérèse ou une exsanguinotransfusion peuvent être utiles en attendant de trouver le greffon. 4-6

Hépatite virale : Peu de données ont été publiées sur le traitement de l'hépatite au virus herpétique (simplex ou zoster) chez l'enfant. L'aciclovir serait efficace à titre préventif chez le nouveau-né dans les cas d'infection maternelle à herpes simplex [80] et à titre curatif dans les hépatites varicelleuses chez les sujets immunodéficients [80]. C'est presque uniquement en période néonatale et chez les malades avec déficit immunitaire qu'une hépatite herpétique se complique d'IHC grave, et l'aciclovir est alors indiqué. Les stéroïdes ne sont pas utiles [81]. Certains auteurs ont proposé que la prostaglandine E1 pouvait limiter la nécrose hépatique dans les hépatites virales[82] ; il s'agissait cependant d'une étude sans cas contrôles menée sur un petit nombre de malades. Les effets bénéfiques de la PGE1 n'ont pu être confirmés par une étude faite sur un grand nombre de patients d'âge adulte [83]. Ce traitement ne peut pas être recommandé pour le moment. Il n'existe pas de traitement pour l'hépatite A et la sévérité de l'infection varie énormément. Elle peut être bénigne et ne durer qu'une semaine ou deux, mais chez certains adultes, elle peut être plus grave et exiger une période de récupération de plus de six mois.

L'interféron recombinant alpha est actuellement le seul traitement antiviral dont l'efficacité a été établie de façon durable dans les hépatites chroniques B de l'enfant et de l'adulte. L'objectif du traitement est d'interrompre la réplication active du virus et d'arriver ainsi à la phase non répliquative plus rapidement que ne le permettrait l'évolution naturelle de la maladie. L'interféron ne permet pas l'élimination du virus B de l'organisme. Il ne supprime pas le risque de cancer du foie. Donnée à la dose de 6 millions d'unités par mètre carré de surface corporelle

trois fois par semaine par voie sous cutanée, le traitement est efficace dans environ 30% des cas surtout si la quantité d'ADN sérique du virus B est relativement faible et si les transaminases sont élevés [84]. A la même dose, et sur une durée de six à douze mois ce traitement est le seul efficace contre une hépatite virale C.

4.4. Hépatite auto-immune :

Un traitement à base de méthylprednisolone 0.5mg/kg/dose en IV toutes les 6h est préconisé au début, en association avec de l'azathioprine 2mg/kg/j en IV, ou peros en une seule dose lorsque le taux de globules blancs est $> 4000 /\text{mm}^3$. Le traitement immunodépresseur doit être poursuivi pendant au moins deux ans, malgré la normalisation des fonction hépatiques, pour éviter les rechutes. Certains enfants réfractaires à la combinaison stéroïde-azathioprine répondent à la ciclosporine [92].

4.5. Intoxication par le paracétamol :

Traitement à base de N-acétyl-cystéine avec une dose d'attaque de 150mg/kg en IV puis 50 mg/kg en 4 h, suivi par 100 mg/kg en 16h peut être administré peros si le malade est en IHF, continuer la perfusion (100mg / kg en 16h) tant que l'encéphalopathie persiste. *Voir annexe 5*

Plusieurs agents toxiques responsables d'hépatite fulminante, comme le valproate de sodium, l'halothane ou encore certains champignons ne répondent pas à un traitement spécifique. L'intoxication par le paracétamol fait exception. L'administration précoce de N-acétylcystéine permet de prévenir la nécrose hépatique aigüe causée par le paracétamol. Ce traitement doit être commencé au moindre doute avant même d'avoir les résultats des dosages de paracétamolémie.

Le dosage sérique du paracétamol viendra confirmer le diagnostic et permettra de déterminer le risque de lésion hépatique grâce à un diagramme de référence. La N-acétyl-cystéine doit, de préférence, être administrée dans les 10 heures qui suivent l'ingestion, mais le traitement est utile pour prévenir l'hépatotoxicité jusqu'à 24 heures après [86]. Certains ont suggéré que le fait d'en donner après ce délai ou dans une IHC grave pourrait être nocif. Pourtant, deux études récentes menées à l'Institut of Liver Studies du King's College School of Medicine de Londres sur des malades d'âge adulte militent en faveur d'une prescription «tardive» de la N-acétylcystéine [87,88]. L'une de ces études est rétrospective, l'autre est prospective [77, 78]. Dans cette dernière, la mortalité était de 52 % lorsque le traitement était commencé 36 à 80 heures après l'ingestion, alors que 80 % des malades non traités sont décédés [90]. Il se peut que cet effet bénéfique de la N-acétylcystéine soit dû à une amélioration du transport de l'oxygène vers les tissus [88]. Les données dont nous disposons incitent donc à utiliser la N-acétylcystéine le plus précocement possible dans un but préventif, mais également plus tard si la situation l'exige.

5. La transplantation hépatique :

Les patients atteints d'insuffisance hépatique et de troubles du métabolisme hépatique nécessitent une prise en charge onéreuse et complexe.

transplantation d'hépatocytes a été très prometteuse comme alternative à la transplantation d'organe pour le traitement de la maladie du foie, et les études chez les rongeurs montrent que les transplantations impliquant des cellules hépatiques isolées peuvent inverser l'insuffisance hépatique et corriger diverses carences métaboliques du foie.

Le traitement des patients atteints d'une maladie du foie par transplantation d'hépatocytes a devenu de plus en plus fréquent, en particulier pour les patients souffrant de troubles métaboliques de foie.

Une fois que la transplantation d'hépatocytes a prouvé son efficacité par rapport la transplantation d'organe essentiellement pour les patients avec des maladies métaboliques du foie mortelles et celles avec une insuffisance hépatique, il rendra la thérapie cellulaire efficace et disponible pour une large population de patients avec des désordres de foie [100].

VI. Prévention :

Lorsqu'une personne a été exposée au virus A, on peut prévenir l'infection en ayant recours à l'injection d'une immunoglobuline qui contient des anticorps contre le VHA. Les voyageurs et les personnes à risque peuvent se faire vacciner contre l'hépatite A. Les deux vaccins disponibles, le Havrix ou Avaxim confèrent une protection de 10 ans. Un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, le Twinrix est disponible depuis peu.

- La prévention de l'hépatite à virus B débute tout d'abord par le dépistage des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs. Chez les femmes à risque, ce dépistage devrait être systématique.

Chez le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs, la sérovaccination dans les trois premières heures de vie du nouveau-né est impérative. Une deuxième dose vaccinale doit être réalisée le trentième jour de vie, puis une troisième le soixantième jour. Celles-ci sont associées à l'injection de gammaglobulines spécifiques anti-HBs si la mère est Ag HBe positif.

Un rappel est nécessaire à un an pour conférer une immunité durable. La grossesse n'est pas une contre-indication à la vaccination. Il faut également insister sur la vaccination de tous les sujets appartenant à un groupe à haut risque.

- La survenue d'une hépatite aiguë durant les premiers mois de grossesse doit faire rechercher une infection par le virus de l'hépatite A et de l'hépatite B, par le CVM et la toxoplasmose.

L'hépatite à virus A ne comporte pas de risque pour le fœtus; s'il s'agit d'une hépatite B, les analyses sérologiques seront répétées jusqu'à l'apparition des anticorps anti-HBs. Si l'antigène HBs persiste, les mesures préventives décrites plus haut doivent être instaurées. La survenue d'une hépatite B en fin de grossesse implique elle aussi la sérovaccination. La découverte d'une infection à CMV amène à discuter une interruption de grossesse. Enfin, une toxoplasmose doit être traitée.

- Concernant la leishmaniose, Il n'existe pour le moment aucun vaccin ni médicament prophylactique.

On utilise généralement des dérivés de l'antimoine ou des diamidines (sels de pentamidine) par voie intramusculaire le plus souvent.

Les seules mesures prophylactiques individuelles efficaces consistent aujourd'hui en l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyrèthrinoïdes rémanents, les seules qui ne laissent pas passer les phlébotomes.

- En cas de tuberculose pulmonaire, laryngée ou bronchique, l'isolement en chambre individuelle s'impose immédiatement, non seulement lorsque le caractère contagieux de la tuberculose est démontré par un examen bactériologique, mais aussi lorsqu'il est soupçonné sur la base de données clinique, radiologique ou biologique.

L'aération régulière de la chambre, l'exposition abondante à la lumière du jour, l'irradiation par les rayons ultraviolets, enfin le BCG est une prévention

primaire qui vise à infecter le sujet avec un vaccin vivant atténué avant le premier contact infectant avec *Mycobacterium tuberculosis*.

Cette vaccination a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce, méningites tuberculeuses et miliaires en particulier, son efficacité est estimée entre 75 et 85% ; elle ne permet donc pas d'empêcher la transmission de la maladie et d'enrayer l'épidémie mondiale.

Le traitement préventif des insuffisances hépatiques d'origine métabolique, comme la galactosémie et l'intolérance héréditaire au fructose, repose sur la suppression du sucre responsable du régime. Un régime restreint en protéines permet de limiter des épisodes de décompensation dans les déficits en ornithinecarbamyl- transférase.

Enfin les décompensations aiguës de la maladie de Wilson sont prévenues par un traitement à la D-pénicillamine.

- Les IHC graves secondaires aux intoxications par le paracétamol peuvent être prévenues par un traitement à la N-acétyl-cystéine selon les modalités précédemment décrites.

En règle générale, toute IHC chez un enfant sous un traitement quel qu'il soit amène à discuter la responsabilité des médicaments dans la genèse de l'atteinte hépatique et à arrêter ce traitement au moindre doute.

VII. Recommandations et conduite à tenir :

Nous insistants à la fin de ce travail sur la nécessité absolue de développer le coté préventif essentiellement concernant les hépatites virales. Le vaccin de l'hépatite viral B est déjà inclus dans le programme national d'immunisation la première dose est donné actuellement en salle d'accouchement mais malheureusement on ne dispose pas encore d'immunoglobuline spécifiques qui doit être administré a la naissance chez le nouveau née de mère Ag HBS positive.

Pour le vaccin de l'hépatite A nous regrettant également le fait qu'il ne fait pas encore partie de notre programme national d'immunisation. Il est donc fortement recommandé comme vaccin supplémentaire du programme national d'immunisation à partir de l'âge de un an de doses séparé de 6 mois d'intervalle. Par ailleurs nous insistant vivement sur la nécessité de la vaccination de l'entourage d'un cas d'hépatite A.

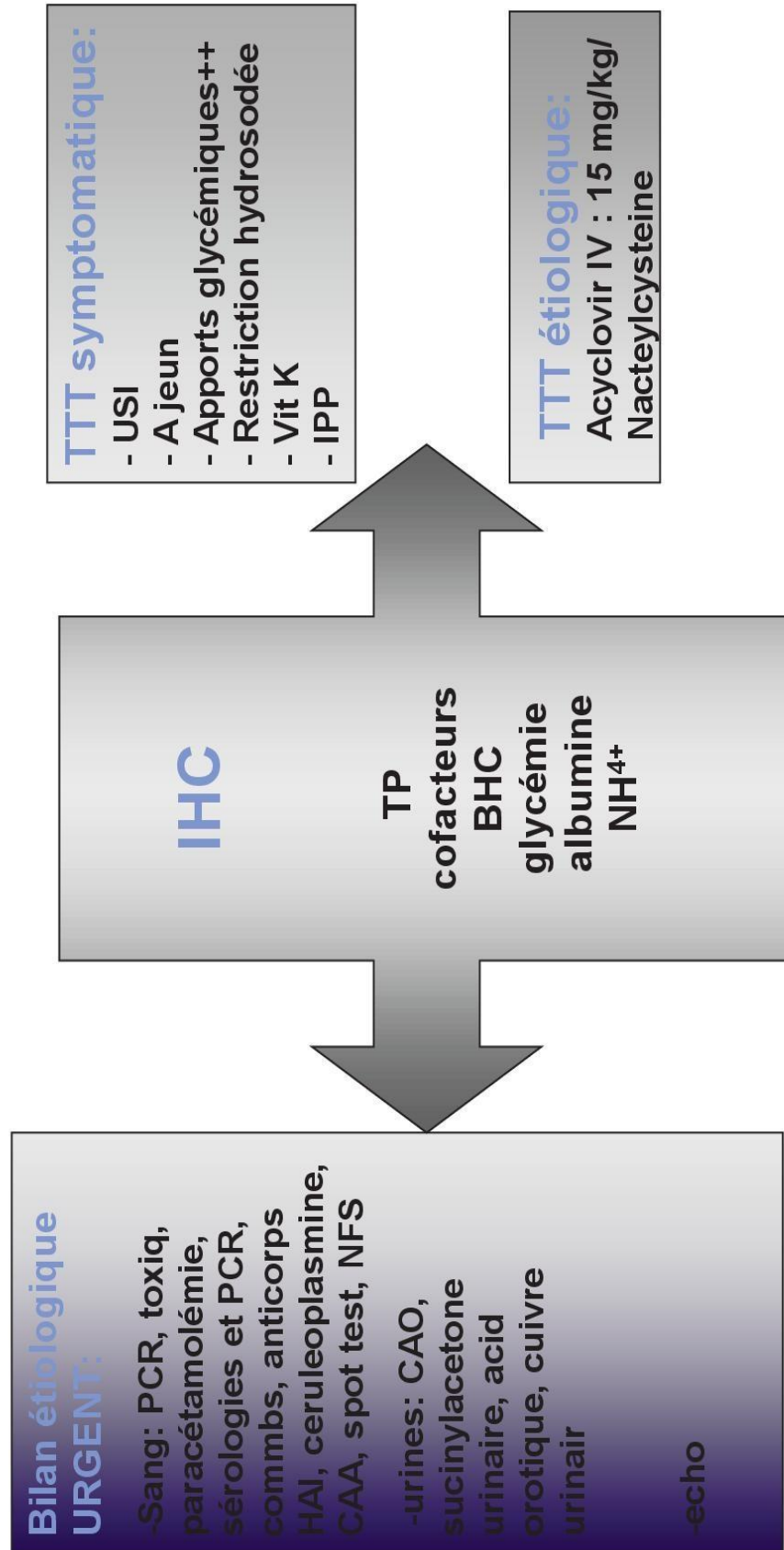
Par ailleurs d'autres études à plus grands échantillon sont recommandées à fin d'affiner les différents volets cliniques étiologiques et thérapeutiques des patients présentant une IHC.

En matière du traitement symptomatique d'autres moyens doivent être développées comme la dialyse hépatique. En effet de nombreux nombreux systèmes de suppléances hépatiques se sont développés au cours des cinq dernières décennies ; le concept du foie bioartificiel , permet une suppléance hépatique transitoire dans l'attente d'un donneur optimal tout en maintenant la possibilité d'une régénération hépatique à partir du foie natif.

En fin il faut développer davantage le plateau technique et les ressources humaines en vue de la transplantation hépatique qui vient de commencer chez nous

et qui est le seul moyen thérapeutique dans les hépatites aiguës fulminantes et dans les hépatopathies chroniques compliquées de cirrhose.

A RETENIR



ANNEXES

Annexe 1 : fiche d'exploitation

I – Renseignements généraux:

Date d'admission : Numéro d'admission :
 Nom et prénom: Région :
 Age : Sexe : Date de naissance :

II – Antécédents:

A – personnels :

Période néonatale : Omphalite :
 Cathétérisme :
 Alimentation :
 Prise médicamenteuse : oui : non :
 précision :
 Consommation de champignons: oui : non :
 précision :
 Infection par HVA, HVB, HVC : oui : non :
 précision :
 Fœtopathie à CMV : oui : non :
 Fœtopathie à rubéole : oui : non :
 Déficit immunitaire congénital : oui : non :
 précision :
 Notion d'infection à répétition : oui : non :
 précision :
 Antécédent d'hémorragie extériorisée : oui : non :
 Retard psychomoteur : oui : non :
 détail :
 Autres :

HMG : oui : non :

si oui FH :

SMG : oui : non :

Matité déclive : oui : non :

Autre :

Examen neurologique :

Etat de conscience :

Agitation : oui : non :

Tremblement : oui : non :

Rigidité extrapyramidale : oui : non :

Asthérixis : oui : non :

Autre :

Examen cardiovasculaire:

OMI: oui : non :

RHJ : oui : non :

Souffle systolique : oui : non :

Autre :

Examen pleuropulmonaire :

Examen ORL :

Examen osteoarticulaire:

Examen des aires gonglionaires :

Examen ophtalmique:

Anneau cornéen deKayser Fleischer : oui : non :

Autre :

B- Examen paraclinique :

1-Biologie :

NFS : GB : Hb : Plq :

Féritinémie :

Protidémie :

Ionogramme sanguin :

Ionogramme urinaire :

Multistix :

VS :

CRP :

Fibrinogène :

LCR :

Etude du liquide d'ascite :

Bilan hépatique : SGOT :

SGPT :

TP:

TCK:

PAL:

Gamma GT:

Bilirubine conjuguée :

Bilirubine non conjuguée :

Albuminémie :

EPP :

Cholestérolémie :

Triglycérides :

Facteur de coagulation :

Facteur V :

Biopsie hépatique :

Alpha foetoprotéine :

Bilan rénal :

Urée sanguine :

Créatinémie :

Densité urinaire :

ph urinaire :

Calciurie :

Protéinurie de 24H :

Phosphaturie :

Glucosurie :

Taux de tyrosinémie :

Chromatographies des acides aminés sériques :

Chromatographies des acides organiques :

Auto anticorps non spécifiques :

Auto anticorps anti muscle lisse :

Anti nucléaire :

Anti réticuline :

Anti endoplasmine :

Dosage de la céruloplasmine sérique :

Dosage du cuivre sanguin :

Dosage du cuivre urinaire :

Dosage du cuivre hépatique:

Test de coombs direct :

indirect :

Sérologies HVA :

HVB :

HVC :

CMV :

EBV :

VIH :

Leishmaniose

Médulogramme :

Autre :

1-Radiologie:

Echographie abdominale +Doppler :

Radio thoracique :

Scanner abdominale :

Autre :

IV – Diagnostique retenu :

V – Traitement :

VI – Evolution :

VII – Suivi

**Annexe 2 : Stades cliniques et électriques de
l'encéphalopathie hépatique. [22]**

Stade	Niveau de conscience	Personnalité et intellect	Signes neurologiques	Anomalies EEG
I	Inversion du rythme du sommeil Fatigue	Troubles de la concentration Confusion Légère Irritabilité	Troubles de la coordination Apraxie <i>Finger tremor</i> (trouble de l'écriture)	Activité polyrythmique (5 Hz) Réactivité EEG
II	Léthargie	Désorientation Amnésie	<i>Flapping tremor</i> Hyporéflexie Dysarthrie	Activité lente thêta-delta prédominante (3-4 Hz) Réactivité inconstante
III	Somnolence Confusion	Désorientation Agressivité	<i>Flapping tremor</i> Hyperréflexie Signe de Babinski Rigidité musculaire	Activité lente delta monomorphe (1-3 Hz) Pas de réactivité
IV	Coma	Aucun	Décérébration Convulsions	Tracé déprimé (< 1 Hz) Amplitude décroissante Pas de réactivité
V				EEG quasi plat ou plat

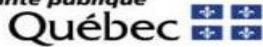
Annexe 3: Stade de gravité de l'encéphalopathie hépatique

Grade	Symptômes	Score de Glasgow associé	
I	Astérisis (ou <i>flapping tremor</i>) intermittent ou discret Désorganisation du cycle veille/sommeil	Y : 4 M : 6 V : 4/5	14/15
II	Confusion, somnolence, agitation Astérisis franc	Y : 4 M : 6 V : 3/4	13/14
III	Absence de contacts, réponse adaptée aux stimuli Astérisis	Y : 3/4 M : 5/6 V : 2/3	10-13
IV	Coma sans signe de focalisation Disparition de l'astérisis	Y : 1/2 M : 1-5 V : 1/2	3-9

Annexe 4: Les paramètres diagnostiques de la maladie de Wilson

Paramètre	Normale	Wilson
La ceruloplasmine sérique	>200 mg/l	<200 mg/l
La cuprémie	0,7 - 1,27 mg/L	<0,7mg/L
La cupriurie	<30 µg/24 h	>100 µg/24 h
Cuivre hépatique	< 250 µg/g dry wt	> 250 µg/g dry wt
Anneau de Keyser-Fleischer	Absent	présent dans les formes neurologiques mais peut être absent dans les formes hépatiques
IRM cérébrale	normale	peut être anormale

Annexes 5 : Protocole NAC

Institut national
de santé publique

Traitement de l'intoxication à l'acétaminophène

PROTOCOLE DE 21 HEURES DE N-ACÉTYLCYSTEINE
[NAC 20 % (200 mg/ml), fiole 30 ml]

Poids réel* (kg)	1 ^{re} perfusion : Dose de charge Donner IV en 60 minutes.	2 ^e perfusion : Dose intermédiaire Donner IV en 4 heures.	3 ^e perfusion : Dose CONTINUE Donner IV en 16 heures. Répéter cette perfusion selon les indications du centre antipoison.
5	3,75 ml (750 mg) de NAC dans 15 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	1,25 ml (250 mg) de NAC dans 50 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	2,5 ml (500 mg) de NAC dans 100 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
10	7,5 ml (1500 mg) de NAC dans 30 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	2,5 ml (500 mg) de NAC dans 100 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	5 ml (1000 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
15	11,25 ml (2250 mg) de NAC dans 45 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	3,75 ml (750 mg) de NAC dans 150 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	7,5 ml (1500 mg) de NAC dans 300 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
20	15 ml (3000 mg) de NAC dans 60 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	5 ml (1000 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	10 ml (2000 mg) de NAC dans 400 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
25	18,75 ml (3750 mg) de NAC dans 75 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	6,25 ml (1250 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	12,5 ml (2500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
30	22,5 ml (4500 mg) de NAC dans 100 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	7,5 ml (1500 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	15 ml (3000 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
35	26,25 ml (5250 mg) de NAC dans 100 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	8,75 ml (1750 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	17,5 ml (3500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
40	30 ml (6000 mg) de NAC dans 150 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	10 ml (2000 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	20 ml (4000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
45	33,75 ml (6750 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	11,25 ml (2250 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	22,5 ml (4500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
50	37,5 ml (7500 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	12,5 ml (2500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	25 ml (5000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
55	41,25 ml (8250 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	13,75 ml (2750 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	27,5 ml (5500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
60	45 ml (9000 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	15 ml (3000 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	30 ml (6000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
65	48,75 ml (9750 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	16,25 ml (3250 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	32,5 ml (6500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
70	52,5 ml (10 500 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	17,5 ml (3500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	35 ml (7000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
75	56,25 ml (11 250 mg) de NAC dans 250 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	18,75 ml (3750 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	37,5 ml (7500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
80	60 ml (12 000 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	20 ml (4000 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	40 ml (8000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
85	63,75 ml (12 750 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	21,25 ml (4250 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	42,5 ml (8500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
90	67,5 ml (13 500 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	22,5 ml (4500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	45 ml (9000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
95	71,25 ml (14 250 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	23,75 ml (4750 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	47,5 ml (9500 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
100	75 ml (15 000 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	25 ml (5000 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	50 ml (10 000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %
≥ 110	82,5 ml (16 500 mg) de NAC dans 200 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	27,5 ml (5500 mg) de NAC dans 500 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %	55 ml (11 000 mg) de NAC dans 1000 ml de D5 %E ou NaCl 0,45 %

* Pour les patients obèses (IMC > 30) : utiliser le poids idéal chez l'adulte, ou utiliser le 95^e percentile chez les enfants.

Femmes enceintes : utiliser le poids réel.

Arrondir le poids à la hausse (au 5 kg près).

Insuffisance rénale (Cl cr < 10 ml/min) : administrer 75 % de la dose (selon un auteur). Hémodialyse : aucun ajustement.

Insuffisance hépatique : aucun ajustement.

Solutions compatibles : NaCl 0,45 %, NaCl 0,9 %, D5 %-E.

Dérivation-Y compatibles : aucune donnée disponible.

Peu de données sont actuellement disponibles sur la compatibilité de la NAC en dérivation-Y avec d'autres substances. Il est donc recommandé d'utiliser une voie exclusive à l'administration de la NAC.

CONCLUSION

L'insuffisance hépatocellulaire est une pathologie relativement rare, mais potentiellement grave chez l'enfant. Elle se définit par une dysfonction des capacités de synthèse du foie. Dans les formes aiguës ou chroniques décompensées, elle peut s'accompagner de la défaillance de plusieurs organes, dont la classique encéphalopathie hépatique (EH). Chez l'enfant en particulier le nourrisson l'insuffisance hépatique peut être peu symptomatique se réduisant à une irritabilité ou un refus alimentaire. À l'inverse, des hypoglycémies sévères, par altération du métabolisme du glucose, peuvent être responsables de malaises graves et de convulsions. La présence d'une hépatomégalie ou d'un ictère facilite l'orientation diagnostique, mais l'absence d'hépatomégalie n'exclut pas le diagnostic. La présence d'un syndrome hémorragique, survenant dans moins de 10 % des cas, est un critère de gravité.

Les causes d'insuffisance hépatocellulaire se répartissent en six catégories (infections, maladies métaboliques, toxiques, maladies dysimmunes, malignes, vasculaires) dont la fréquence varie en fonction de l'âge avec une nette prédominance de maladies métaboliques chez le nourrisson. Une proportion importante d'insuffisance hépatique reste de diagnostic étiologique indéterminé.

Des systèmes de suppléance hépatique extracorporelle sont disponibles pour attendre la récupération spontanée ou la transplantation.

La transplantation hépatique a radicalement changé le pronostic des insuffisances hépatocellulaires.

RESUMES

RESUME

L'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant est définie par l'ensemble de symptômes et de réactions biologiques secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires. Elle peut être grave d'où la nécessité d'une connaissance parfaite de ces principales étiologies. Son évolution est le plus souvent favorable. Le pronostic de ce syndrome dépend de la rapidité de la prise en charge qui est à la fois symptomatique et étiologique. Cependant les chances de guérison demeurent faibles en l'absence de transplantation hépatique.

Ce travail est une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur des cas d'insuffisance hépatocellulaire diagnostiqués au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 2 ans et demi allant de janvier 2013 à juin 2015. Les objectifs de ce travail sont d'étudier le profil épidémiologique, clinique et paraclinique de nos malades, mettre en exergue le profil évolutif et les principales complications survenues chez eux, décrire les modalités de la prise en charge allouée à ces enfants, analyser les différences épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives en fonction de l'étiologie retrouvée.

Nous avons colligé durant cette période 45 cas d'enfants atteints d'insuffisance hépatocellulaire âgés entre 40 jours et 15 ans. Sur le plan clinique l'ictère a été noté chez 15 patients (33.3%), une hépatomégalie chez 18 patients (40%), un syndrome oedémato-ascitique chez 2 patients (4.4 %). Sur le plan biologique le TP a été inférieur à 50% chez 22 patients (48.9%), 42 patients ont présenté un taux de transaminases élevés (93.3%), 12 patients ont rapporté un taux d'albumine bas (26,6%). Sur le plan étiologique, l'origine infectieuse a été relevée chez 20% (6 cas d'hépatite virale A et 3 cas de LVI), l'origine métabolique a été retrouvée dans 11% des cas (3 cas de maladie de Wilson, un cas de galactosémie, un

cas de glycogénose), une cirrhose biliaire chez 8 patients soit 17%, la cause auto-immune a été relevée chez un patient, alors que l'étiologie de ce syndrome a demeuré inconnue dans 42% des cas. Dans notre série on a déploré 3 décès suite à une hémorragie alvéolaire chez 2 patients, et un syndrome d'activation macrophagique et infection pleuro-pulmonaire chez 1 patient.

A la lumière de ces résultats, l'insuffisance hépatocellulaire reste un syndrome remarquable par sa grande hétérogénéité clinique et étiologique et qui doit faire l'objet de plusieurs études afin de raffiner le diagnostic et améliorer la prise en charge qui demeure dans notre enquête limitée. La transplantation hépatique est le seul traitement radical de l'insuffisance hépatocellulaire. La dialyse hépatique permet une suppléance hépatique transitoire dans l'attente d'un donneur optimal tout en maintenant la possibilité d'une régénération hépatique à partir du foie natif.

ABSTRACT

Child hepatocellular insufficiency is defined by set of symptoms and biological reactions to the alteration of the hepatocytic functions. It can be serious, hence the need for a perfect knowledge of these main etiologies. Its evolution is generally favorable. The prognosis of this syndrome depends on the speed of management which is both symptomatic and etiological. However, the chances of recovery remain low in the absence of liver transplantation. This work is a retrospective, descriptive and analytical study of cases of hepatocellular insufficiency diagnosed in the pediatric department of the CHU Hassan II of Fez over a period of 2 ½ years from January 2013 to June 2015. The objectives Of this work are to study the epidemiological, clinical and paraclinical profile of our patients, to highlight the evolutionary profile and the main complications occurring in them, to describe the modalities of the care allocated to these children, to analyze the epidemiological, Clinical, paraclinical and evolutive as a function of the etiology recovered. We have collected 45 cases of children with hepatocellular insufficiency between 40 days and 15 years of age. Clinically, jaundice was noted in 15 patients (33.3%), hepatomegaly in 18 patients (40%), and edema-ascitic syndrome in 2 patients (4.4%). On a biological basis, TP was less than 50% in 22 patients (48.9%), 42 patients had a high transaminase level (93.3%), 12 patients had low albumin (26.6%) . On the etiological level, the infectious origin was found in 20% of the cases (6 cases of viral hepatitis A and 3 cases of LVI), the metabolic origin was found in 11% of the cases (3 cases of Wilson's disease , A case of galactosemia, a case of glycogenosis), biliary cirrhosis in 8 patients (17%), the autoimmune cause was observed in a patient, whereas the etiology of this syndrome remained unknown in 42% of cases . In our series we deplored 3 deaths following alveolar haemorrhage in 2 patients, and a syndrome of

macrophage activation and pleuro–pulmonary infection in 1 patient. In the light of these results, hepatocellular insufficiency remains a remarkable syndrome due to its great clinical and biological heterogeneity and must be the subject of several studies in order to refine the diagnosis and improve the care that remains in our limited investigation. Hepatic transplantation is the only radical treatment of hepatocellular insufficiency. Hepatic dialysis allows transient liver function in the expectation of an optimal donor while maintaining the possibility of hepatic regeneration from the native liver.

ملخص

يعرف الفشل الكبدي الطفل من خلال مجموعة من الأعراض وردود الفعل البيولوجية الثانوية التي تؤدي إلى تغيير الوظائف الكبدية. امكانية خطورته، تستوجب معرفة كافية للأسباب الرئيسية. يتطوره عادة بشكل إيجابي. تشخيص هذا المرض يعتمد على سرعة التكفل على حد سواء بالأعراض والاسباب. ومع ذلك تبقى فرص الشفاء ضعيفة في غياب زرع الكبد. هذا العمل هو بحث رجعي، وصفي وتحليلي عن حالات فشل الكبد التي تم تشخيصها في قسم طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، لاكثر من سنتين ونصف من يناير 2013 إلى يونيو 2015. والهدف هذا منه هو الدراسة الوبائية والسريرية لهؤلاء المرضى، وتبسيط الضوء على تطور الحالة وبرز التعقيدات المصاحبة، وكذلك وصف طرق العلاج المخصص لهؤلاء الأطفال، وتحليل الاختلافات الوبائية السريرية، الاسريرية والقابلة للتطوير حسب المسببات المعروفة. خلال هذه الفترة جمعنا 45 حالة من الأطفال الذين يعانون من قصور الكبد الذين تتراوح أعمارهم بين 40 يوما و 15 عاما. ولاحظنا اليرقان السريري عند 15 مريضا (33.3%)، تضخم الكبد عند 18 مريضا (40%)، متلازمة- استسقاء في مريضين (4.4%). بيولوجيا أقل من 50% في 22 مريضا (48.9%) مستويات ناقلة، 42 مريضا قد رفعت (93.3%)، وأفاد 12 مريضا مستويات منخفضة من الألبومين (26.6%). على المسببة لوحظ وجود أصل المعدية في 20% من الحالات (من التهاب الكبد الفيروسي أ، و 3 حالات)، تم العثور على أصل الأيض في 11% من الحالات (3 حالات من مرض ويلسون حالة من الجالاكتوروز في الدم، وهي حالة من مرض تخزين الجليكوجين)، التشمع الصفراوي في 8 المرضى 17%، وقد تم التعرف على سبب المناعة الذاتية في المريض، في حين بقي مسببات هذه المتلازمة غير معروف في 42% من الحالات . في سلسلة لدينا عن اسفه 3 وفيات بسبب نزيف السخية في 2 المرضى، ومتلازمة تنشيط البلاعم والتهاب الرئوي في 1 المريض. في ضوء هذه النتائج، لا يزال فشل الكبد مرضا ملحوظا بسبب الارتفاع وعدم التجانس البيولوجي ويستوجب المزيد من الدراسات لتحسين تشخيص وتحسين مردود دراستنا الاستقصائية المحدودة. زرع الكبد هو العلاج الجذري الوحيد للفشل الكبدي. غسل الكبد يسمح بحل عابر في انتظار المانح الملائم مع الحفاظ على إمكانية تجديد الكبد من الكبد الأصل

REFERENCES

- [1] Brissot P. Insuffisance hépatocellulaire.
Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Chap 6:57-62.
- [2] Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy.
Aliment Pharmacol Ther 2007;25(Suppl. 1):17-22.
- [3] Maameri M. Thèse Insuffisance hépatocellulaire chez l'enfant soutenue en 2008.
« Expérience du service de pédiatrie au CHU Hassa II Fès entre 1^{er} Janvier 2003-31 Décembre 2006 ». Thèse N°154 /08 Fès
- [4] L. Gargouri, A. Ben Jemaa, R. Chabchoub Ben Abdalla et coll.
Insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant.
EM-consulte 2010
- [5] Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.
Best 2007Pract Res Clin Gastroenterol ;21:95-110.
- [6] Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy
synergism redefinedHepatol 2004;40:327-30.
- [7] Devictor D, Paradis K, Gauthier M. Insuffisance hépatique grave.
Réanimation pédiatrique ; 1994 : 13 : 271-290.
- [8] Joly A, Guillou Y, Tanguy M, Mallédant Y. Insuffisance hépatique aigue. Conférences
d'actualisation 1997 ; p : 555-73.
- [9] Trey C, Davidson C. The management of fulminant hepatic failure. In.
New York: Grune & Stratton, 1970; 282-98.
- [10] Bernuau J, Benhamou JP. Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante. Traité
européen d'hépatologie clinique. Paris: Flammarion 1993 ; 923 :42.
- [11] Gimson A, Braude S, Mellon P et coll charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic
failure.
Lancet 1982; 2: 681-3.

- [12] Tzgerald J, Angelides A, Wyllies R. The hepatitis spectrum.
Curr Prob Pediatr 1981 ;11(11) :1-51.
- [13] ZANCAN L, CHIARAMONTE M, FERRARESE N. Chronic liver diseases and adult asymptomatic carrier status.
J Padiatr Gastroenterol 1990; 11: 380-384.
- [14] Nazer H, Ede R, Mowat A, Williams A. Wilson's disease clinical presentation and use of prognostic index.
Gut 1986 ;27: 1377-81.
- [15] Hermier. Diagnostic et conduite à tenir en présence d'une hépatite virale aigue de l'enfant.
Pediatrie. Marseille 1990 ; 45 :445-449.
- [16] Hermier M, Descos B, Collet J, Philibert M. Cholécystite aigue révélatrice de l'hépatite à virus A.
Arch Pediatr. 1985; 42 :525-529.
- [17] Mortimer P, Cohen B, Litton P. Hépatitis C virus antibody.
Lancet. 1989; 798.
- [18] Bernard O, Hadchouel M, Scotto J. Hepatitis with autoimmune hemolytique anemia in early childhood.
J Pediatr.1981; 99:704-711.
- [19] kuo G, Choo Q, Alter H et al. An assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non A-non B hepatitis.
Science.1989 ; 244: 362-364.
- [20] Robert G. Syndrome de rubéole.
Encycl Orphanet. Décembre 2007.
- [21] Chantal C. Syphilis congénital.
Encycl Orphanet. 2005.

- [22] : M. Lakhdar Idrissi*, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hida. La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. Service de pédiatrie, CHU Hassan-II de Fès, Maroc
Journal de pédiatrie et de periculture. 2007
- [23] Chaabouni. Forme aiguë sévère de tyrosinémie héréditaire de type I.
Revue Maghrebine de Pédiatrie. 2002 ; 12 :41–46.
- [24] Van Spronsen F. Thomasse Y. Smit G et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new classification with difference on dietary treatment.
Hepatology, 1994;20:1187–91.
- [25] Yandza T, Gauthier F, Valayer J. From the first 100 liver transplantation in children at Bicetre hospital.
J. Pediatr. Surg. 1994 ; 29 :905–11.
- [26] Waggoner D, Buist N, Donnell G. Long-term prognosis in galactosamia : result of a survey of 350 cases.
J Inherit Metab Dis. 1990 ;13 :802–18.
- [27] Segal S, Berry G. Disorders of galactose metabolism. The metabolic and molecular bases of inherited diseases.
New York : Mc Graw Hill. 1995 ; 967 –1000.
- [28] Mason H, Turner M. Chronic galactosemia.
Am J Dis Child. 1995; 50: 359–74.
- [29] Hansen T, Henrichsen B, Ransmussen R, Carling A, Andreas.
Neuropsychological and linguistic follow-up studies of children with galactosemia from an unscreened population. Acta paediatr. 1996;85:1197–201.
- [30] Waggoner D, Buist N, Donnell G. Long term complication in treated galactosemia: 175 cases.
Int pediater. 1993; 8: 97–100.
- [31] Choulot J, Brivet M, Virlon P, et al. Evolution neurologique sévère d'une galactosémie. Défaut de myélinisation par synthèse insuffisante en UDP galactose.
Arch Fr Pediatr . 1991 ; 48 : 267–9.

- [32] Schweitzer S, Shim YS, Jakobs C, Brodehl J .Long-term outcome in 134 patients with galactosamia. Eur J pediatr. 1993; 152: 36–43.
- [33] Haberland C, Perou M, Brunngraber EG. The neuropatology of galactosemia : a histopathological and biochemical study.
J Neuropathol Exp Neurol. 1971; 30: 431–7.
- [34] Dowell G, Gahl WA. Inherited disorders of glycoprotein synthesis: cell biological insights.
Proc Soc Exp Biol Med. 1997 ; 215 :145–57.
- [35] Spaapen L, Vulsma T, Theunissen P, Van SB, Jeeken J. Galactosemia, a carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. Abstracts of the 30th annual symposium. Society for the study of inborn errors of metabolism. Lancaster:
kluwer Academic Publishers. 1992 : 10.
- [36] Mowat A. Wilson's disease. In Mowat AP, ed. Liver disorders in childhood,
2nd edition, Butterworth. London: 1987; 244.
- [37] Gaffney D, Walker J, Odonnell J et al. DNA-based presymptomatic diagnosis of Wilson's disease.
J Inher Metab Dis. 1992; 115–61.
- [38] BabaKhoya A.
MALADIE DE WILSON THESE soutenue EN 2009
« Expérience du service de pédiatrie au CHU Hassan II Fès entre 1^{ER}
Mai 2003–30 Novembre 2008 ». Thèse N°154 /08 Fès
- [39] Houwen R, Roberts E, Thomas D. DNA markers for the diagnosis of Wilson's disease.
J hepatol . 1993 ; 17 : 269.
- [40] Cossu P, Pirastu M, Nucaro A et al. Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis of DNA Polymorphism.
N Engl J Med. 1992: 327–57.

- [41] Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunnelle F, et al. Budd-Chiari syndrome in children: Report of 22 cases,
J pediatr. 1988; 113-8.
- [42] Menu Y, Alison D, Lorphelin J et al, Budd-Chiari syndrome: US evaluation. Radiology 1985;157: 761-4.
- [43] Atmani S, Aouragh R, Alaoui K, Bouharrou A, Hida M. Congenital factor deficiency of coagulation revealed by epistaxis.
Saoudi Medical Journal. 2006; 27: 1265-66.
- [44] Cho K, Geisinger K, Shields J, Forrest M. Collateral channels and histopathology in hepatic vein occlusion.
AJR. 1982; 139: 703-9.
- [45] Freidman A, Ramchandani P, Black M et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of Budd-Chiari syndrome.
Gastroenterology. 1986 ; 91 :1289-95.
- [46] Maggiore G, Veber F, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents.
JPediatr Gastroenterol Nutr. 1993;17:376-381.
- [47] Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood.
J Pediatr. 1984; 104: 839-844.
- [48] Bernard O, Hadchouel M, Mscotto J, Odievre M, Alagille D. Severe giant cell hepatitis with automune hemolytic anemia in early childhood.
J Pediatr. 1981; 99: 704-711.
- [49] M. Afanetti, E. Gonzales, P. Tissières. Insuffisance hépatocelulaire du nourrisson et de l'enfant. EM-consulte 2012.

[50] Narkewicz MR. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement.

J Pediatr. 2009 Dec;155(6):801–806.

[51] BRICHARD B. Histiocytose de langerhans: nouveautés concernant la compréhension d'une maladie énigmatique.

Louvain Med.2000 ; 119: 127–133.

[52] Phan F, Chenel C, Mokhtari M, Wood C. Hépatites toxiques de l'enfant.

Revue internationale de pédiatrie. 1994 ; 25–28.

[53] Danan G, Benichou C; Begaud B. Critères d'imputation d'une hépatite aiguë à un médicament. Gastro–enterol.

Clin .Biol .1987 ; 11 :581–5.

[54] Calmus A, Bior R. Les tests in vitro dans le diagnostic des hépatites médicamenteuses Gastroenterol.

Clini, Biol .1987 ; 11 :586 –589.

[55] Bior R , Poipon Y, Calmus. Hépatotoxicité des médicaments : mise à jour du fichier bibliographique des atteintes et des médicaments responsables. Gastroenterol.

Clin Biol. 1989 ;13 :80–93.

[56] Bismuth F, Baud F, Conso et Coll. Toxicologie clinique.

Médecine Science Flammarion 4^{éd} 1987.

[57] Wood C, Hamza J. Intoxication au paracétamol.

Médecine – Science Ed Flammarion Paris. 1987 : 261–267

[58] Devictor, A Rousset, D. Debray et Coll. Insuffisance hépatique aiguë grave de l'enfant. Editions techniques,

Encycl, Med , Chir (Paris France ,4060, A 20, 1992, 8P)

[59] Paradis K. Weber A, Seidman E, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia : the Quebec experience .

Am J Hum Gen 1990;47:338–42.

- [60] Devictor D, Paradis K, Gauthier M. Insuffisance hépatique grave. Réanimation pédiatrique ; 1994 ; 13 : 271–290
- [61] Silverman A, Roy CE. Pediatric clinical gastroenterology. 3ed .St Louis; CV Mosby .1983 ;655–74.
- [62] Rogers EL, Rogers MC. Fulminant hepatic failure and hepatic encephalopathy. Pediatr Clin North Am. 1980 ;27 :701–13.
- [63] Valla D, Flejou JF, Lebrec D, Bernuau J, Rueff B, Salzman JL et al. Portal hypertension and ascites in acute hepatitis: clinical, hemodynamic and histological correlations. Hepatology. 1989 ; 10 :482–7.
- [64] Pereira L, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. 1992 ;33 :98–102.
- [65] Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. Hepatology 1986; 6:648–51.
- [66] O'Grady JG, Alexander G, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989; 97:439–45.
- [67] Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RRB, Hughes RD et al. Coagulation factor V level as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. Hepatology . 1996 ;23 :1507–11.
- [68] Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure. Time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio. Hepatology 1996.
- [69] Bernuau J, Benhamou JP. Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante. Traité européen d'hépatologie clinique. Paris: Flammarion. 1993 ; 923–42.
- [70] O'Grady JG, Langley PG, Isola LM, Aledort LM, Williams R. Coagulopathy of fulminant hepatic failure. Semin Liver Dis. 1986; 6 :159–63.

- [71] Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci.* 1991; 36 :820–5.
- [72] Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7–year experience of severe acetaminophen–induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology.* 1995; 109 :1907–16.
- [73] Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent–shunt (TIPS). *J Hepatol.* 1995; 23–102.
- [74] Trewby PN, Warren R, Contini S, Crosbie WA, Wilkinson SP, Laws JW et al. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1978; 74 :859–65.
- [75] Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott–Howard J, Alexander G, Gimson A et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology .* 1990 ; 11 :49–53.
- [76] Van Der Rut , Schalm SW, Meulstee J, Stunen T. Traitement par flumazénil pour l'encéphalopathie hépatique. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995; 19 :572–80.
- [77] Lidofsky Sd. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 ; 22 :257–69.
- [78] Zieve L. Hepatic encephalopathy. *Diseases of the liver.* 52d.1982 ;433–59.
- [79] Dawson DJ, Babbs C, Warnes TW. Hypophosphataemia in acute liver failure. *BMJ .*1987;295:1312–3.
- [80] Munoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al ,Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure *hepatology.* 1991;13:209–45.
- [81] Navelet Y, Girier B, Clouzeau J, Divector D, Wood C, insuffisance hépatocellulaire aigue grave de l'enfant : Aspect EEG pronostiques. *Neurophysiol Clin.* 1990 ; 20 :237–45.

[82] Odièvre M, Gentil C, Gauthier M, Alagille D. Hereditary fructose intolerance in childhood. Diagnosis, management and course in 55 patients.

AJDC.1978;132:605–8.

[83] Sternlieb I, Perspectives on Wilson's diseases.

Hepatology. 1990; 33:1234–9.

[84] Klein Na, Mabie WC, Shaver DC, et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy :Two patients–successfully teated with acyclovir.

Gastroenterol. 1991; 100:239–44.

[85] Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: A case report and review of the literature.

Am J Med. 1990; 88 :77–80.

[86] Gregory G, Knauer PB, Kempson CM, Miller R. Steroid therapy in severe viral hepatitis.

Nangel J Med. 1976; 294:681–7.

[87] Sinclair SB, Greig PD, Blendis LM, et al. Biochemical and clinical response of fulminant virus hepatitis to administration prostaglandin E. J Clin Invest. 1989;84:1063–9.

[88] Bernuau J, Babany G, Bauliere M, et al, prostaglandin E1 (PGE) has no beneficial effect in patients with either severe or fulminant hepatitis.

Hepatology. 1990; 4:875.

[89] Torre D, Tambini R. Interferon–alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a metanalysis.

Clin Infect Dis. 1996 ; 23 :131–7.

[90] Hyams JS, Ballow M. Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis.

Gastroenterol. 1987; 84:1063–9.

[91] Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig Kw, Rumack BH. Efficacy of oral N–acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to1985).

N Engel J Med : 1988 ;319 :1557–62.

- [92] Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *lancet*. 1990 ;355 :1572-7.
- [93] Keays R. Harrison PM, Wendon JA, et al. intravenous acety-cysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *BMJ*. 1991; 303:1026-9.
- [94] Kelly DA. Managing acute liver failure.
Curr Paediatr. 2001; 11:96- 101
- [95] Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of Pediatric Acute Liver Failure: an opportunity for quality improvement. *J Pediatr* 2009;155:801-6.
- [96] Timpani G, Foti F, Nicolo A, Nicotina PA, Nicastro E, Iorio R. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemo-chromatosis? *J Hepatol* 2007;47:732-73.
- [99]Pr Catherine Guettier médecine thérapeutique septembre 19999Démarche diagnostic devant une hypoalbuminémie.
- [97] G.Touati. Hypoglycémies chez l'enfant. Urgence métabolique
Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX), n° 5, septembre/octobre 2005.
- [98]Press, Craig A. MD, PhD et coll. Morgan Spectral Electroencephalogram Analysis for the Evaluation of Encephalopathy Grade in Children With Acute Liver Failure.
Pediatric critical Care Medicine. Post auther correction: novembre 1, 2016
- [100] Mohamed Hamooda. Hepatocyte transplantation in children with liver cell failure
Electronic Physician. October 2016, Volume: 8, Issue: 10, Pages: 3096-3101