



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

IHC	: insuffisance hépatocellulaire
ATCD	: antécédents
G/F	: garçon/fille
CVC	: circulation veineuse collatérale
RSP	: retard staturo-pondéral
TP	: taux de prothrombine
KF	: keiser fleischer
HVA	: hépatite virale A
PCR	: polymérase chain reaction
CMV	: cytomégalovirus
aa	: acides aminés
AFP	: alfa foeto protéine
Rx	: radiographie
IRM	: imagerie par résonance magnétique
PBF	: ponction biopsie du foie
HIV	: human immunodeficiency virus
LV	: leishmaniose viscérale
AVB	: atrésie des voies biliaires
A1AT	: alpha 1 anti-trypsine
Sd	: syndrome
GGT	: gamma glutamyl transférase
PAL	: phosphatases alcalines
EBV	: Epstein Barr Virus
CRP	: protéine C réactive
NN	: nouveau-né
CK	: créatine kinase
N	: normal
IgM	: immunoglobuline M
HVB	: hépatite virale B
CDG	: désordres congénitaux de la glycosylation
GC	: galactosémie congénitale

THR	: tyrosinémie héréditaire
DCU	: déficits du cycle de l'urée
DOAG	: défaut d'oxydation des acides gras
RCIU	: retard de croissance intra-utérin
HN	: hémochromatose néonatale
NTBC	: 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzol)-1,3-cyclohexendiome
CM	: cytopathie mitochondriale
NPC	: Niemann Pick type C
DT	: déficit en transaldolase
Mit	: mitochondriale
SMG	: splénomégalie
Tyr	: tyrosinémie
SAM	: syndrome d'activation macrophagique
ATP	: adénosine triphosphate
ADN	: acide désoxyribonucléique
GALT	: galactose phosphate uridyl transférase
LCR	: liquide céphalo rachidien
IST	: infections sexuellement transmissibles
INR	: index normalised ratio
LAF	: lampe à fente
ASAT	: aspartate amino transférase
ALAT	: alanine amino transférase
HAI	: hépatite auto-immune
MDMA	: 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine
OMS	: organisation mondiale de la santé
SG	: sérum glucosé
IPP	: inhibiteurs de la pompe à protons
ATB	: antibiotiques
IV	: intraveineux
PFC	: plasma frais congelé
Vit C	: vitamine C
IHA	: insuffisance hépatique aigue



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Type de l'étude:	5
II. lieu et durée de l'étude	5
III. Les critères d'inclusion	5
IV. méthode de recueil et d'analyse des données	5
1. recueil des données	5
2. analyse des données	5
RÉSULTATS	6
I. Épidémiologie	7
1. L'âge	7
2. Le sexe	7
II. Étude clinique	8
1. Antécédants	8
2. signes fonctionnels	9
3. signes physiques	10
III. étude paraclinique	10
IV. Profil étiologique	13
1. étiologies $\leq$ 1 an (30 cas)	13
2. étiologies $>$ 1 an (31 cas)	14
3. Bilan hépatique selon les étiologies	15
V. profil thérapeutique	16
VI. Évolution	17
1. Évolution globale	17
2. étude des cas décédés	18
3. Evolution des malades greffés :	19
DISCUSSION	20
I. Rappels	21
1. Physiologie du foie	21
2. Physiopathologie	22
II. épidémiologie	25
1. l'âge	25
III. étiologies	26
1. Étiologies de l'IHC chez le nouveau né et le nourrisson [3]	27
2. Etiologies de l'IHC chez l'enfant et l'adolescent : [3]	44
IV. Traitement	50
1. Traitement symptomatique	50
2. traitement spécifique	51
3. La greffe hépatique [63]	52
V. Évolution et pronostic	54

1. Evolution sans greffe.....	54
2. Evolution après la greffe	56
CONCLUSION	58
RECOMMANDATIONS.....	60
ANNEXE.....	63
RÉSUMÉS.....	68
BIBLIOGRAPHIE.....	73



INTRODUCTION

L'insuffisance hépatocellulaire chez l'enfant est une urgence diagnostique et thérapeutique qui engage le pronostic vital à court terme.

Elle se définit comme étant l'ensemble de manifestations cliniques et biologiques dues à une diminution importante de la masse des cellules hépatiques, occasionnant ainsi une défaillance de leurs fonctions.

On parle d'hépatite grave, lorsqu'on a un taux de prothrombine inférieur à 50 % et un taux de facteur V inférieur à 50 %. Lorsque ces signes biologiques s'associent à des signes cliniques ou électroencéphalographiques d'encéphalopathie hépatique dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère ; l'hépatite est dite fulminante. On parle d'hépatite subfulminante si l'encéphalopathie hépatique se développe dans les deux semaines à trois mois suivant l'apparition de l'IHC [1, 2].

Le tableau clinique est très polymorphe ; l'essentiel de la clinique comporte : asthénie, ictère, syndrome hémorragique, hépatomégalie, syndrome oedématoascitique et parfois une encéphalopathie hépatique. Les étiologies de l'insuffisance hépatocellulaire sont multiples (infectieuses, métaboliques, génétiques auto-immunes, malignes toxiques et vasculaires), parfois aucune cause ne peut être déterminée.

Les étiologies ne sont pas seulement différentes de celles de l'adulte, mais elles varient également en intra pédiatrique (selon deux tranches d'âge : nouveau-nés et nourrissons <1 an et enfants ≥1 an) et selon le contexte socio-épidémiologique.

Chez le nouveau né et le nourrisson l'IHC peut être difficile à reconnaître à cet âge de vie, et nécessite une prise en charge énergétique urgente, car elle menace le pronostic vital dans près de 70%. [3]. Les causes possibles sont nombreuses dominées par les maladies héréditaires du métabolisme, dont certaines sont traitables et accessibles à un diagnostic prénatal. Chez l'enfant plus grand les causes sont dominées par la maladie de Wilson, les causes infectieuses, les HAI et les causes toxiques. Dans les deux tranches d'âge les causes indéterminées restent fréquentes. .

Le traitement comporte trois volets : symptomatique, étiologique, et La transplantation hépatique.

La transplantation hépatique a bouleversé le pronostic de l'IHC ; elle reste le seul traitement validé chez les patients peu susceptibles de guérir avec foie natal.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, le pronostic de l'IHC reste critique ; Il 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.

Les objectifs principaux de notre travail sont :

- étudier le profil épidémiologique de l'insuffisance hépatocellulaire.
- tracer le profil étiologique de l'IHC de l'enfant.
- souligner la variabilité des étiologies en intra pédiatrique ente le nourrisson âgé de moins de 1 an et l'enfant plus grand.
- relever les particularités étiologiques propres à notre contexte, et souligner la morbi-mortalité élevée engendrée par l'insuffisance hépatocellulaire chez l'enfant.
- relever les difficultés du diagnostic étiologique et de la prise en charge thérapeutique de cette pathologie ; notamment des maladies métaboliques à traitement très onéreux.

*PATIENTS
ET MÉTHODES*

I. Type de l'étude:

Notre étude est une étude rétrospective et descriptive portant sur 61 enfants atteints d'insuffisance hépatocellulaire.

II. lieu et durée de l'étude

Notre étude a été réalisée au sein du service de pédiatrie B du CHU Med VI de Marrakech ; pendant une période de 5 ans et 7 mois s'étalant du 1^{er} janvier 2010 au 31 juillet 2016.

III. Les critères d'inclusion

- les patients dont l'âge est compris entre 0 mois et 15 ans ; ayant un TP < 60 %, qui ne se corrige pas après injection de vitamine K.
- dossiers exploitables.

IV. méthode de recueil et d'analyse des données

1. recueil des données

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant l'analyse des différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutifs à partir de dossiers archivés au sein du service de pédiatrie B (voir annexes).

2. analyse des données

L'analyse statistique des données de notre étude s'est basée sur des variables simples telles des moyennes et des pourcentages.

Afin de mieux apprécier les étiologies de l'IHC de l'enfant nous avons réparti la population étudiée en deux groupes selon deux catégories d'âge : ≤ 1 an et > 1 an.

RÉSULTATS

I. Épidémiologie

1. L'âge

– La moyenne d'âge des enfants étudiés dans notre série était de 4 ans avec des extrêmes d'âge allant de 1 mois à 13 ans.

– Répartition des enfants selon les tranches d'âge :

Il y avait 30 malades ayant un âge inférieur à un an, et 31 cas âgés de plus de un an.

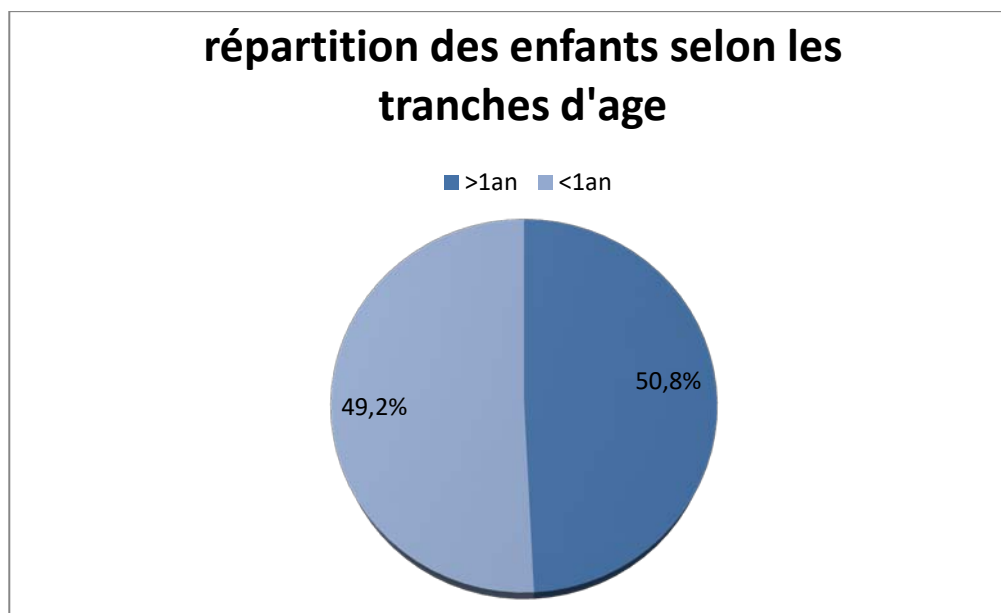


Figure 1 : répartition des enfants selon l'âge

2. Le sexe

Le profil épidémio-clinique des 61 cas d'IHC a montré l'atteinte de 35 garçons (57,4%), contre 26 filles (42,6%).

Le sexe ratio (G /F) était de 1,35 en faveur d'une prédominance masculine.

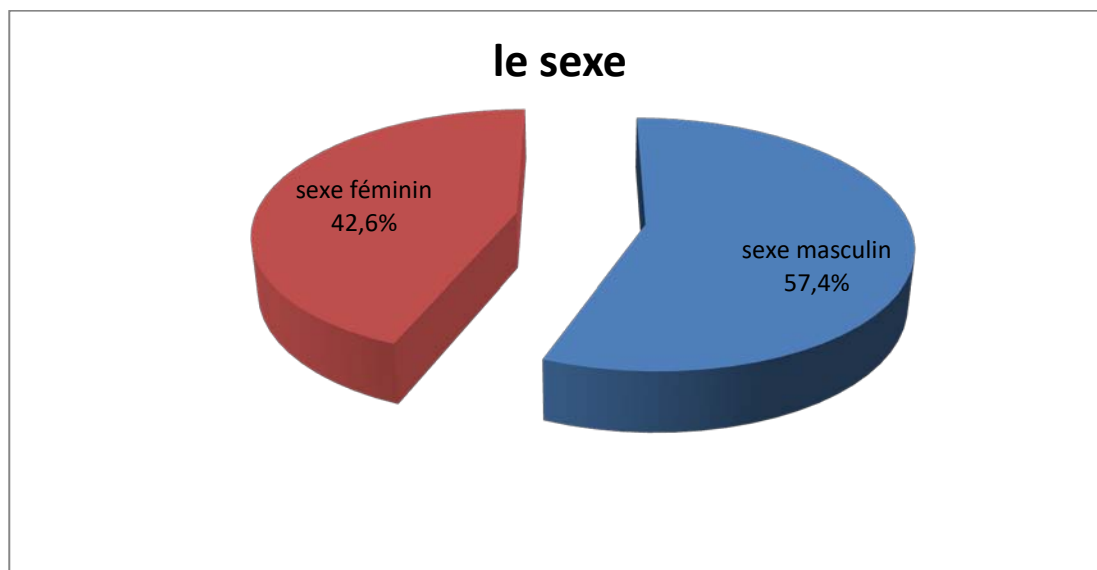


Figure 2 : répartition des enfants selon le sexe

II. Étude clinique

1. Antécédants

Un ensemble d'antécédents a été recherché au cours de l'interrogatoire :

1.1. ATCD personnels :

Dans les ATCD personnels on a retrouvé une prise d'herbe médicinale ou visite Ferraga avant hospitalisation chez 3 cas, et un retard psychomoteur chez 6 cas.

Tableau I : les antécédents personnels chez les cas étudiés

ATCD personnels	Nombre de cas	Pourcentage
Retard psychomoteur	6	10%
Prise d'herbe médicinale ou visite Ferraga avant hospitalisation	3	5%
Prise de paracétamol avant hospitalisation	1	1,6%
Ictère	9	15%
Sd hémorragique	2	3,3%
Hépatopathie connue	4	6,6%

1.2. ATCD familiaux

Concernant les antécédents familiaux, la consanguinité était retrouvée chez 23 malades (38,3%) ; un décès dans la fratrie était présent chez 10 cas (16,4%).

Tableau II : les antécédents familiaux chez les cas étudiés.

ATCD familiaux	Nombre de cas	Pourcentage
Consanguinité	23	38,3%
Décès dans la fratrie	10	16,4%
Cas similaire dans la famille	6	10%

2. signes fonctionnels

- Dans notre série, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la 1^{ère} consultation était de 90 jours.

L'ictère était présent chez plus de la moitié des patients (53,3%); une distension abdominale était présente chez 13 patients (21,7%) ; 5 malades (8,2%) ont consulté pour des signes neurologiques.

Les résultats des principaux signes fonctionnels décelés par l'interrogatoire sont rapportés dans le tableau suivant:

Tableau III : principaux signes fonctionnels recherchés chez les cas étudiés

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	25	41,7%
Ictère	32	53,3%
Distension abdominale	13	21,7%
Vomissements	17	28,3%
Coma hypoglycémique	1	1,6%
Signes neurologique	5	8,2%

3. signes physiques

A l'examen physique on a retrouvé un RSP ou une hypotrophie chez 21 patients (35%), un syndrome hémorragique chez 25 patients (41,7%) et des signes neurologiques chez 24 patients (40%).

Le résultat de l'analyse des signes physiques figure dans le tableau suivant :

Tableau IV : principaux signes physiques recherchés chez les cas étudiés

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
RSP/ hypotrophie	21	35%
Faciès dysmorphique	4	6,7%
Syndrome œdémato-ascitique	30	50%
Syndrome hémorragique	25	41,7%
Hépatomégalie	22	36,7%
Splénomégalie	24	40%
CVC	25	41,7%
Signes neurologiques	24	40%

A l'examen physique on a retrouvé un RSP ou une hypotrophie chez 21 patients (35%), un syndrome hémorragique chez 25 patients (41,7%), et des signes neurologiques chez 24 patients (40%).

III. étude paraclinique

- une hypoalbuminémie a été retrouvée chez 24 patients soit 40%.
- une thrombopénie a été retrouvée chez 37 patients soit 61,7%.
- une hypocholestérolémie était présente chez 10 de nos patients soit 16,7%.
- l'échographie abdominale a été indiquée et réalisée chez 38 enfants soit 62,3%.

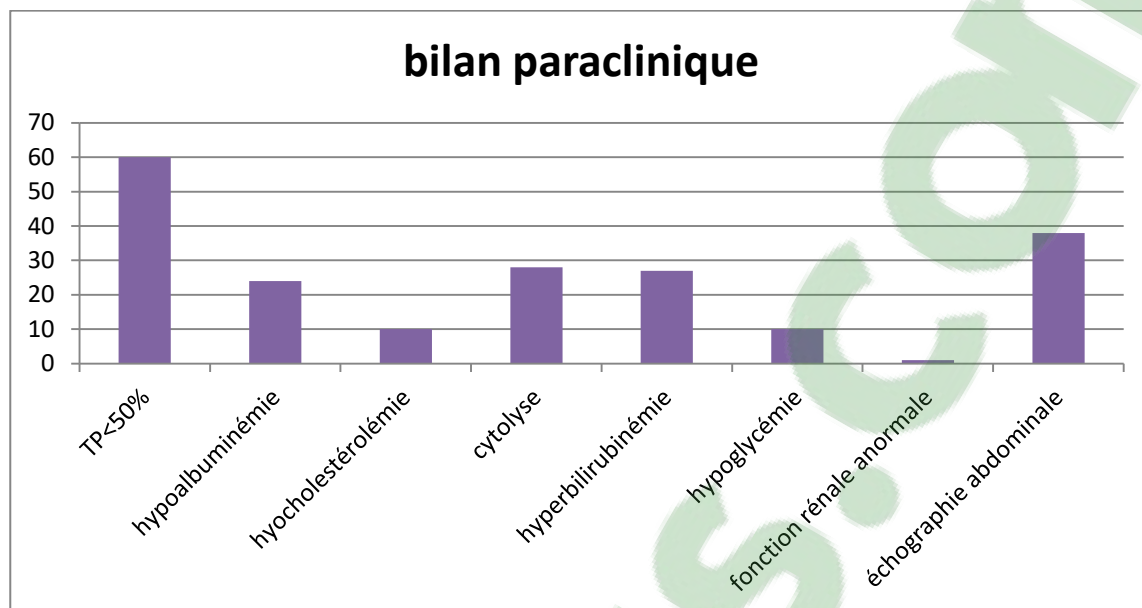


Figure 3: résultats du bilan paraclinique

Parmi les examens paracliniques qui ont contribué au diagnostic étiologique :

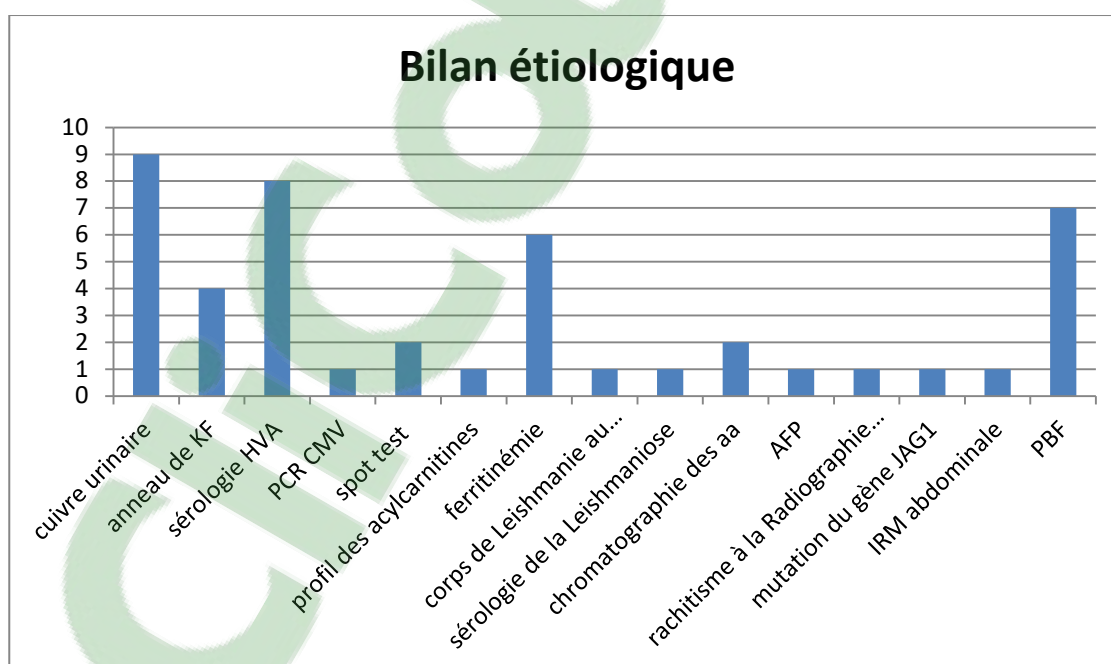


Figure 4: principaux examens paracliniques positifs qui ont contribué au diagnostic étiologique

- Le cuivre urinaire était élevé chez 9 patients, alors que l'anneau de Keiser Fleischer n'était présent que chez 4 cas.
- La Ferritinémie était élevée chez 6 malades, mais elle était particulièrement augmentée chez 2 patients (>1000) : le premier avait une hémochromatose néonatale et l'autre un HIV.
- La sérologie de l' HVA était positive chez 8 patients ; alors que les sérologies des hépatites B et C étaient réalisées chez 18 enfants; elles étaient négatives dans tous les cas.
- Nous avons diagnostiqué un cas de défaut d'oxydation des acides gras, par profil des acylcarnitines.
- La PCR CMV était faite chez 3 malades, dont une était revenue positive.
- Nous avons suspecté une tyrosinémie type I chez deux patients, le diagnostic a été confirmé par la chromatographie des acides aminés avec dosage enzymatique de la succinyl acétone; et un dosage de l'alpha Foeto protéine (chez un seul malade).
- Une étude génétique à la recherche de mutation du gène JAG1 a été réalisée chez un patient chez qui le diagnostic de syndrome d'Alagille n'a pas été clairement établi ; elle était revenue positive.
- Nous avons diagnostiqué un cas de maladie fibrokystique hépatorénale : la fibrose hépatique a été objectivée par la PBF et l'atteinte rénale a été démontrée par l'IRM abdominale.
- La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez 13 patients soit 21% ; lorsqu'elle était réalisée, elle était contributive au diagnostic chez 8 patients soit 61% (les valeurs basses du TP ont empêché sa réalisation chez plusieurs patients ; dans les autres cas il n'y avait pas d'indication).

Tableau V : résultats de la PBF contributifs au diagnostic étiologique

Diagnostic	Résultat de la PBF
Maladie fibrokystique hépatorénale	Fibrose hépatique extensive et annulaire avec dystrophie à cellules géantes des hépatocytes.
Syndrome d'Alagille	Paucité des voies biliaires intra-hépatiques.
Syndrome d'Alagille	Hypoplasie ductulaire.
Syndrome d'Alagille	Fibrose hépatocytaire annulaire et cholestase intra-hépatocytaire marquée sans canaux biliaires portaux, aspect compatible avec un syndrome d'Alagille.
Cholestase familiale	Aspect en faveur d'une cholestase familiale
Hémochromatose néonatale	Surcharge en fer compatible avec un aspect d'hémochromatose néonatale.
Déficit en $\alpha 1$ anti trypsine	Aspect de cirrhose hépatique sur une maladie métabolique probablement un déficit en $\alpha 1$ anti trypsine.
LV	Lésions de stéato-hépatite modérée sans septas, cholestase minime

- Dans le cas de cholestase familiale, le diagnostic a été posé sur un faisceau d'arguments, l'étude génétique n'a pas pu être faite.

-

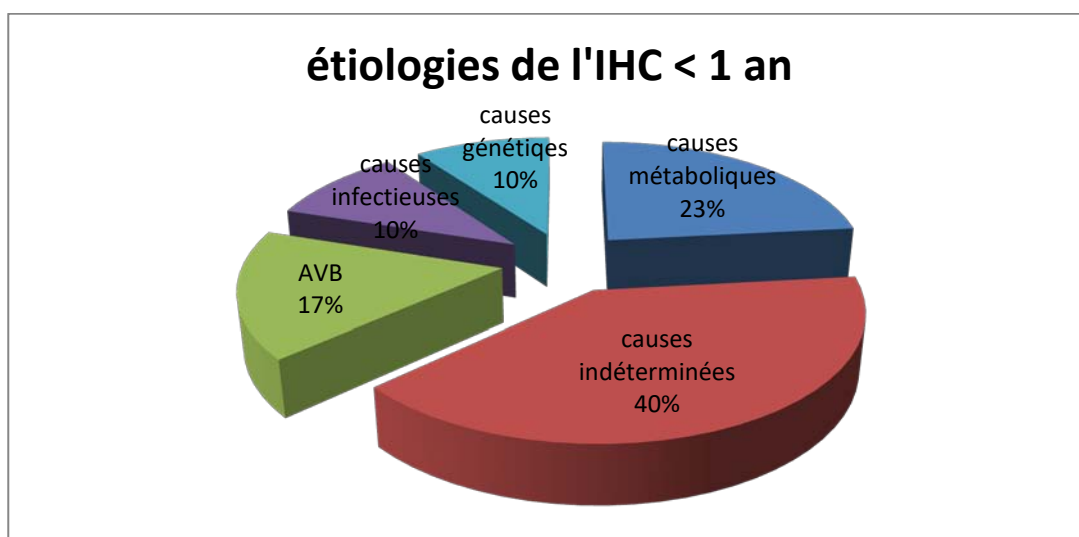
IV. Profil étiologique

1. étiologies ≤ 1 an (30 cas)

- Parmi les étiologies déterminées, les causes métaboliques étaient au premier plan dans cette tranche d'âge.
- L'IHC était due à une AVB chez 5 nourrissons.
- 11 patients restaient sans diagnostic.

Tableau VI : étiologies de l'IHC chez le NN et le Nss âgé de moins de 1 an.

	Etiologies	Nombre de cas (%)	Total(%)
Causes métaboliques et héréditaires	-Tyrosinémie type I	2 (6,7%)	7 (23,3%)
	-galactosémie	2 (6,7%)	
	-déficit en α 1AT	1 (3,3%)	
	-cholestase familiale	1(3,3%)	
	-hémochromatose néonatale	1(3,3%)	
AVB	-AVB	5 (16,7%)	5 (16,7%)
Causes infectieuses	-CMV	1 (3,3%)	3 (10%)
	-HIV	1(3,3%)	
	-leishmaniose viscérale	1 (3,3%)	
Causes génétiques	-maladie fibrokystique hépatorénale	1 (3,3%)	3 (10%)
	- syndrome d'Alagille	2 (6,7%)	
Autres	-Hémopathie maligne	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Causes indéterminées	-	11(36,7%)	11(36,7%)

**Figure 5 : étiologies de l'IHC chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 1an.**

2. étiologies >1an (31cas)

- les étiologies les plus fréquentes dans cette catégorie d'âge étaient la maladie de Wilson et l'hépatite A.
- le défaut d'oxydation des acides gras était diagnostiqué à l'âge de 18 mois chez un seul malade.

- le cas d'AVB a été diagnostiqué à l'âge de 9ans, au cours de la transplantation hépatique, ce malade avait présenté depuis l'âge de 2 mois une cholestase partielle et a été perdu de vue jusqu'à l'âge de 9 ans où il a consulté pour IHC sévère indiquant une transplantation hépatique en urgence.
- 6 enfants restaient sans diagnostic dans cette catégorie d'âge.

Tableau VII : étiologies de l'IHC chez l'enfant et l'adolescent

	Etiologies	Nombre de cas(%)	Total (%)
Maladies métaboliques	–Maladie de Wilson –Défaut d'oxydation des acides gras –Cholestase familiale	9 (29%) 1 (3,2%) 1 (3,2%)	11 (35,5%)
Causes infectieuses	– HVA –LV	8 (26,7%) 1 (3,3%)	9 (29%)
Causes immunologiques	–HAI	3 (9,7%)	3 (9,7%)
Autres	–Sd d'Alagille –AVB	1 (3,2%) 1 (3,2%)	2 (6,4%)
Causes indéterminées		6 (19,4%)	6 (19,4%)

3. Bilan hépatique selon les étiologies

En cas d'hépatite A tous les cas de cytolysse étaient une cytolysse majeure ; dans les causes métaboliques il y avait pas ou peu de cytolysse.

L'hyperbilirubinémie et la cholestase étaient présentes indépendamment de l'étiologie.

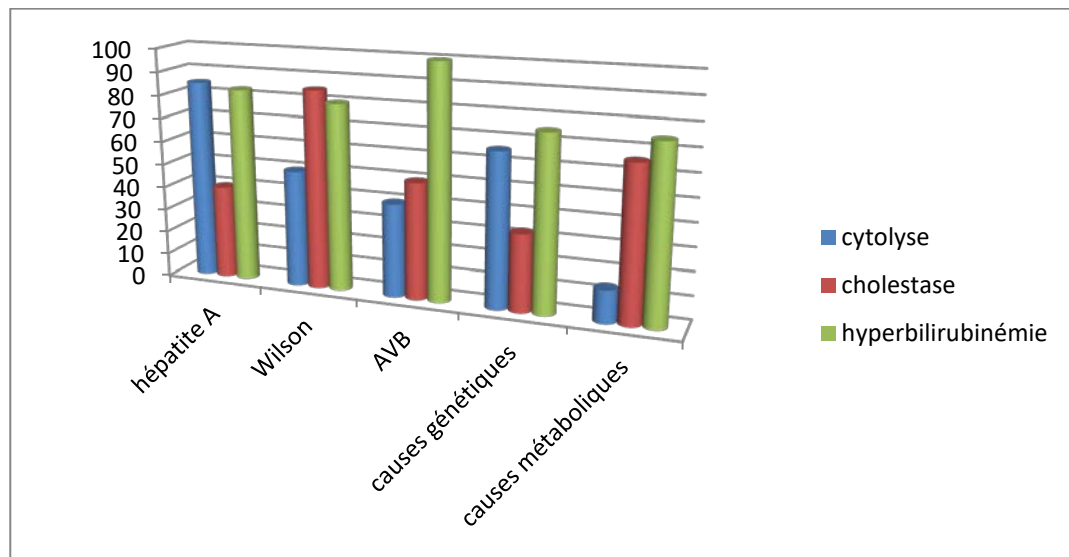


Figure 6: Bilan hépatique selon les étiologies

V. profil thérapeutique

- Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique.
- 15 enfants ont présenté des étiologies répondant à un traitement spécifique :
 - Les 9 cas atteints de maladie de Wilson, ont été traités par D-pénicillamine.
 - Les 3 cas atteints d'hépatite auto-immune, ont été traités par corticothérapie.
 - Le patient qui avait un défaut d'oxydation des acides gras était mis sous glucose 15 mg/kg/min en IV et L carnitine 100 mg/kg/j en IV.
 - Les 2 cas de galactosémie ont été mis sous régime pauvre en galactose à vie.
- 3 patients de notre série ont bénéficié de la greffe hépatique :
 - un patient atteint d'AVB.
 - un patient atteint d'HVA fulminante avec une encéphalopathie hépatique stade III avant la greffe.
 - un enfant ayant une cholestase familiale au stade de cirrhose avec ascite réfractaire.

Dans le cas de cholestase familiale le foie greffé était issu d'un donneur cadavérique, alors que dans les autres cas à savoir l'HVA et l'AVB le greffon était issu d'un donneur vivant (les parents).

VI. Évolution

1. Évolution globale

- l'évolution fatale était survenue chez 18 enfants soit 30%.
- 16 patients (23%) ont évolué favorablement.
- une évolution défavorable (patients qui ont gardé l'IHC) était survenue chez 10 malades, ils sont suivis régulièrement en consultation.
- 3 patients (5%) ont été greffés.
- 14 malades étaient perdus de vue.

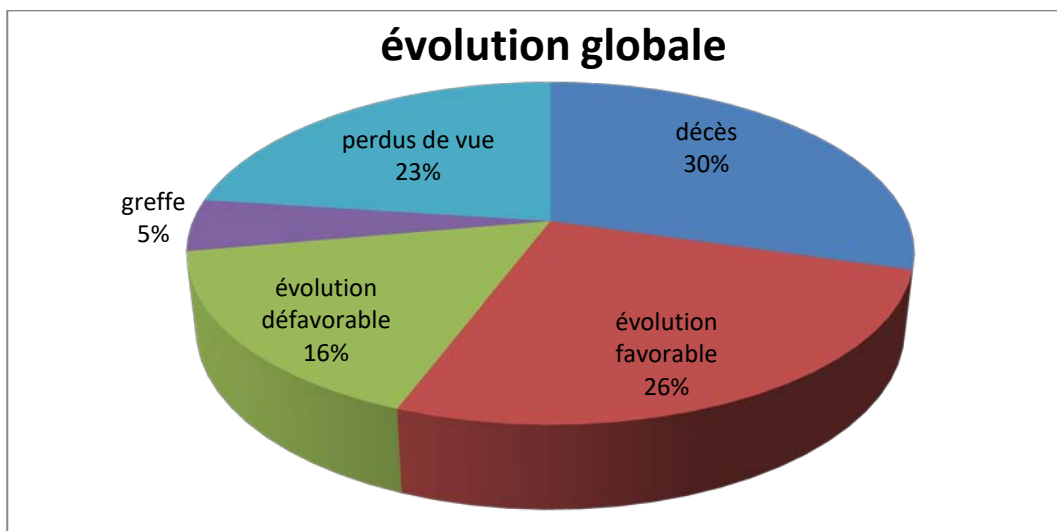


Figure 7 : évolution globale des patients

- 8 patients ont fait l'encéphalopathie hépatique soit 13,3%.

2. étude des cas décédés

Tableau VIII: Etude des cas décédés selon l'âge et l'étiologie

Observation	Age du décès	Etiologie
1	9mois	Maladie fibrokystique hépatorénale
2	1 ^{er} mois de vie	Hémochromatose néonatale
3	8an	Maladie de Wilson
4	9ans	Maladie de Wilson
5	10ans	Maladie de Wilson
6	2ans	Hépatite A fulminante
7	1 an et demi	Hépatite A fulminante
8	4ans	Hépatite A fulminante
9	13 mois	LV
10	10mois	Hépatite à CMV
11	8mois	AVB
12	3mois	Cause indéterminée
13	7ans	Cause indéterminée
14	5mois	Cause indéterminée
15	2mois15j	Cause indéterminée
16	13ans	Cause indéterminée
17	28j	Cause indéterminée
18	4ans	Cause indéterminée

Parmi les 18 patients décédés, 7 avaient des causes indéterminées soit 39%.

5 parmi les malades décédés, ont fait une hépatite fulminante : 3 cas d'HVA, un cas de maladie de Wilson et un cas de cause indéterminée.

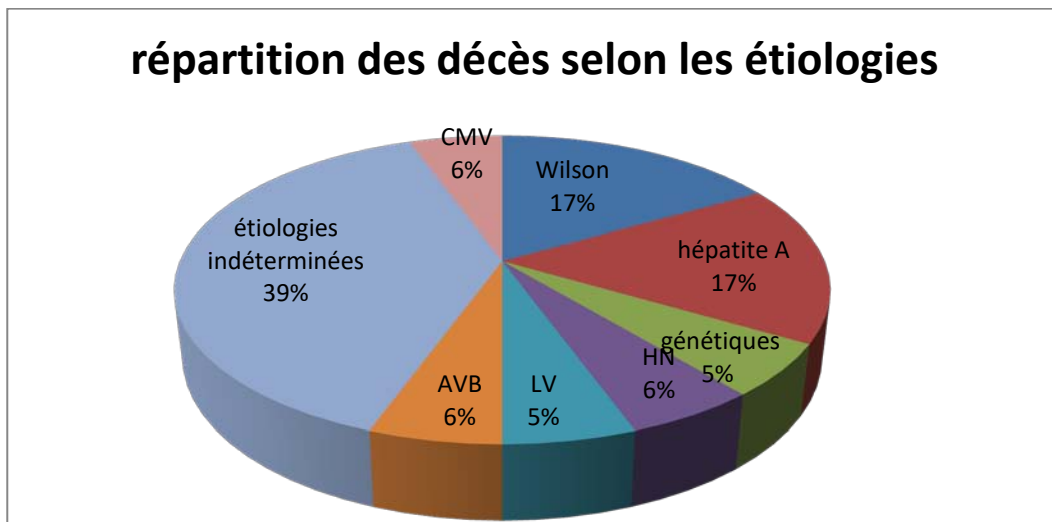


Figure 8 : répartition des décès selon les étiologies

Parmi les 8 patients qui avaient une HVA, 3 sont décédés soit 37,5%.

Le tiers des malades qui avaient une maladie de Wilson sont décédés : soit 33,3%.

39% des patients décédés avaient des causes indéterminées.

3. Evolution des malades greffés :

L'évolution de l'enfant ayant une cholestase familiale greffée a été favorable avec bonne croissance staturo-pondérale après la greffe, après un recul de 2 ans.

- L'enfant âgé de 9ans, ayant comme ATCD, une cholestase partielle depuis l'âge de 2 mois (puis il a été perdu de vue), a consulté pour IHC sévère, indiquant une transplantation hépatique en urgence, au cours de la greffe hépatique, le diagnostic d'AVB a été posé ; cet enfant est décédé par choc septique réfractaire sévère 3 semaines après la greffe.
- L'enfant ayant une HVA fulminante avec encéphalopathie hépatique stade III (avant d'être opéré), est décédé 1mois après la greffe par complications neurologiques installées avant la greffe ; l'état neurologique n'a pas été récupéré après la transplantation hépatique, alors que la fonction hépatique était correcte.

Les donneurs vivants vont bien et ont repris leur activité quotidienne.

DISCUSSION

I. Rappels

1. Physiologie du foie

Le foie est un « réservoir de sang » Il reçoit environ 1500 ml/min (veine porte = 1100 ml/min et artère hépatique = 400 ml/min). Il contient en permanence 450 ml (10% du volume sanguin). Et peut s'expandre en cas d'insuffisance cardiaque.

1.1. Fonction métabolique

a. Maintien de l'équilibre glycémique :

- Stockage de glucose sous forme de glycogène (Glycogénogenèse) [4].
- Libération de glucose à partir du glycogène (glycogénolyse).
- Synthèse de glucose à partir d'acides aminés et d'acides gras (néoglucogenèse).

b. Métabolisme lipidique:

- Oxydation des acides gras (production d'énergie).
- Synthèse des lipoprotéines (transport des lipides).
- Synthèse du cholestérol (hormones surrénaliennes, ovariennes et testiculaires).
- Transformation du glucose et des protéines en graisse (stockage).

c. Métabolisme protidique:

- Désamination et transamination.
- Synthèse de l'urée (élimination de l'ammoniaque).
- Synthèse de près de 90% des protéines plasmatiques (albumine,...). Autres fonctions métaboliques
- Stockage de certaines vitamines : vitamine A, D, B12.

- Synthèse de certains facteurs de la coagulation :
 - o Dépendant de la vitamine K : II, VII, IX, X.
 - o Indépendant de la vitamine K : V. (facteur de coagulation le plus utilisé pour explorer l'intégrité de la fonction hépatique)
- Stockage du fer non contenu dans l'hémoglobine (lié à la ferritine).

d. Métabolisme de certains médicaments et hormones.

1.2. Sécrétion biliaire

Elle est sécrétée de façon continue par le foie et est stockée dans la vésicule biliaire qui normalement l'envoie dans le duodénum de façon intermittente et pendant la digestion. La commande de la vésicule biliaire est nerveuse et humorale. La bile se compose d'eau, de mucine, de sels minéraux, de cholestérol et de pigments biliaires. Son rôle est d'aider à la digestion des corps gras en plus de son rôle d'alcalinisation du chyme.

1.3. Détoxification des toxines

Endogènes (hormones) et exogènes (alcool et médicaments).

2. Physiopathologie

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 [5].

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) [5].

2.1 Conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire

a. Insuffisance hépatocellulaire et métabolisme protidique :

a.1. Diminution de la synthèse d'albumine (hypoalbuminémie)

Protéine 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 électro phorétiques, 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 la seule en cause)[5].

a.2. 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 diminution de synthèse des facteurs de coagulation entraîne une diminution du TP et un syndrome hémorragique La demi-vie de ces facteurs de coagulation étant brève, leur baisse de concentration sanguine est un marqueur précoce de déficit de synthèse protéique. [5]

a.3. La diminution de la synthèse de l'urée :

Cette diminution s'accompagne, en corollaire, d'une augmentation de la concentration sanguine d'ammoniac.

a.4. 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.

b. L'insuffisance hépatocellulaire et autres métabolismes

b.1. Métabolisme lipidique :

Le déficit de production hépatique de l'enzyme d'estérification plasmatique du cholestérol responsable d'une hypocholestérolémie

b.2. 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

b.3. fonction de catabolisme :

L'altération de cette fonction impose un arrêt de tout médicament en cas d'insuffisance hépatocellulaire

c. 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 [5].

2.2 La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique

En l'absence de mécanisme formellement reconnu, différentes hypothèses ont été avancées. La neurotoxicité de certaines molécules est évoquée. Ainsi l'hyperammoniémie, conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire, pourrait altérer le métabolisme énergétique cérébral et l'activité électrique neuronale [6]. Le rôle prépondérant de la glutamine et du glutamate issu de l'ammoniac est une donnée plus récente [7]. L'hypothèse d'une dysfonction de la neurotransmission secondaire à l'élévation du glutamate extracellulaire est probable, mais la réponse osmorégulatrice à l'accumulation intra-astrocytaire de glutamine est également évoquée [8]. L'altération des systèmes de neurotransmission est une hypothèse pathogénique souvent proposée. Il pourrait ainsi y avoir défaut de synthèse hépatique en médiateurs neurotropes [9].

De même a été proposée une accumulation cérébrale de sérotonine, octopamine, phénylalanine et tyrosine, ou une déplétion en épinéphrine et norépinéphrine, sans modification de la concentration cérébrale en dopamine. Plus récemment, a été évoquée une augmentation de la neurotransmission médiée par le GABA ou une élévation des concentrations de benzodiazépines intracérébrales [10]. Bien qu'inconstante et transitoire chez l'homme, la régression des signes d'encéphalopathie sous Flumazénil confirmerait ces données étiopathogéniques. De plus, une réponse positive au Flumazénil pourrait servir d'indice pronostique sur la réversibilité de l'atteinte neurologique et constituer ainsi un argument favorable à la transplantation hépatique [11].

II. épidémiologie

1. l'âge

La moyenne d'âge est variable dans les différentes séries de la littérature ; mais le résultat de la grande série de Vicky est proche de notre série.

Tableau IX : La moyenne d'âge de survenue de l'IHC dans les différentes séries

Série	Nombre de patients	Année	Moyenne d'âge	Référence
Vicky	769	2016	4,2ans	[12]
Sanchez	40	2012	5,3 ans	[13]
Lee	97	2005	2,3 ans	[14]
Notre série	61	–	4ans	–

2. Le sexe

Dans notre série nous constatons une prédominance masculine ce qui est comparable aux séries de Vicky, Katherman et Rajanayagam ; quant aux séries de Nuñez et Lee elles ont objectivé qu'il n'ya pas de prédominance de l'un des deux sexes.

Tableau X : comparaison du sexe ratio dans les différentes séries

Série	Années	Nombre de patients	Sexe ratio (G/F)	référence
Vicky (Amérique du Nord)	2016	769	1,17	[12]
Lee (Le royaume uni)	2005	97	1,0	[14]
Rajanayagam (Australie)	2013	54	1,6	[15]
Katherman (Allemand)	2015	37	1,21	[16]
Nuñez (Espagne)	2016	20	1,0	[17]
Notre étude	–	61	1,35	–

III. étiologies

Les principaux examens paracliniques de première intention nécessaires au diagnostic étiologique sont : [3]

Tableau XI : Examens paracliniques d'orientation

Quelque soit l'âge	Chez le nouveau né et le nss	Chez l'enfant et l'adolescent
-bilan hépatique : Transaminases, GGT, PAL bilirubine totale et conjuguée. -Numération formule sanguine avec taux de réticulocytes. -bilan d'hémostase -fonction rénale. -Dosage de l'Ammoniémie -Dosage de l'acide lactique, pyruvique et béta-hydroxy-butyrat. - test de Coombs direct et recherche des auto-anticorps. -Sérologies de l'hépatite B, delta et de l'hépatite C, et autres sérologies virales: herpes simplex, écho virus, adénovirus, coxsackie, EBV ; - détections virales par PCR dans le sang, sérologie de la syphilis, sérologie de la leishmaniose. -Dépistage toxicologique avec dosage du paracétamol. -Echographie cardiaque -Echographie abdominale incluant un examen doppler. -Myélogramme en cas d'anomalie Hématologique. -CRP, prélèvements périphériques et hémocultures.	-Dosage du galactose transférase et spot test. -Ferritinémie chez le NN. -albuminémie -glycémie -alphafoetoprotéine -équilibre acido-basique ; trou anionique -lactate -Mesure du rapport acide lactique/acide pyruvique ($N < 20$). -CK -mesure du rapport béta-hydroxy-butyrat/acétoacétat ($N < 1.5$) -corps cétoniques urinaires -électrophorèse des protides. -Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires -profil des acylcarnitines et carnitine plasmatique. - dosage de l'acide aminolevulinique, et du succinyl acétone urinaire.	-Sérologie de l'hépatite A (IgM) -Examen à la lampe à fente (anneau de Kayser-Fleischer); dosage de la céruloplasminémie, cuivre urinaire des 24 heures.

1. Étiologies de l'IHC chez le nouveau né et le nourrisson [3]

-L'analyse de l'anamnèse, de l'examen clinique et des examens de première intention, peut permettre une orientation étiologique rapide.

- Les causes métaboliques doivent être évoquées systématiquement ; les éléments en faveur sont une notion de consanguinité parentale / ATCD de décès inexpliqués dans la fratrie, absence d'ictère ou ictère modéré.
- Une cytolysse majeure est plus en faveur de cause infectieuse (Herpès simplex, HVB, parovirusB19...).
- L'hémochromatose néonatale, les cytopathies mitochondriales peuvent s'associer à un retard de croissances intra-utérines, une prématurité ou une anasarque et peuvent débuter sans intervalle libre après la naissance.
- Une maladie apparue après la prise de fructose, oriente vers une intolérance héréditaire au fructose
- Un foie échographiquement hétérogène, est retrouvé dans l'hémochromatose néonatale, certaines cytopathies mitochondriales et hémopathies.
- Une atteinte musculaire oriente vers une entérovirose, une cytopathie mitochondriale ou un déficit de la bêtaoxydation.
- Une atteinte neurologique prédominante accompagne une cytopathie mitochondriale, un syndrome de Rey ou une infection herpétique.
- Une détresse hémodynamique sévère devrait faire rechercher une malformation cardiaque congénitale ou un sepsis.
- Une cardiomyopathie oriente vers un déficit de la bêtaoxydation ou une cytopathie mitochondriale.
- Une splénomégalie marquée évoque une hémopathie, ou une maladie de Niemann–Pick type C.
- Un rachitisme vitaminorésistant et une tubulopathie orientent vers une tyrosinémie.
- Une atteinte multisystémique peut être due à une cytopathie mitochondriale, un CDG syndrome ou un déficit en transaldolase.
- Une hyperammoniémie majeure, oriente vers un déficit du cycle de l'urée.

- Une hypoglycémie marquée vers une cytopathie mitochondriale, une intolérance héréditaire au fructose, ou un déficit de la bêtaoxydation.
- Une hyperlactatémie vers une cytopathie mitochondriale.
- Une élévation de l'alphafoetoprotéine vers une cytopathie mitochondriale ou une tyrosinémie.
- Une anémie hémolytique vers une galactosémie, un déficit en transaldolase ou une HAI.
- Un syndrome d'activation macrophagique vers une lymphohistiocytose familiale.

1.1. Principales maladies métaboliques du foie : [3]

La prépondérance des maladies héréditaires du métabolisme impose une recherche étiologique soigneuse, pour permettre un traitement adapté et une possibilité ultérieure de diagnostic prénatal. [18] la cytopathie mitochondriale, l'hémochromatose néonatale et la tyrosinémie type I sont les plus fréquentes des causes métaboliques observées.

Tableau XII: étiologies des insuffisances hépatocellulaires d'origine métabolique chez le nouveau-né et le nourrisson.

Etiologie	Nouveau né	Nourrisson	traitement	Diagnostic anténatal
Cytopathie mitochondriale	+++	++	Non	Oui
HN	+++		±	Traitement prénatal
Galactosémie congénitale	+	+	Oui	Oui
Tyrosinémie	+	+	Oui	Oui
Intolérance héréditaire au fructose	+	+	Oui	Non
Déficit du cycle de l'urée	+	+	Oui	Oui
Déficit de la bêta oxydation des acides gras	+	+	Oui	Oui
CDG syndrome	+	+	±	Oui
Déficit en transaldolase	+		Non	Oui
Déficit en citrine	+		Oui	Oui
Niemann Pick type C	+		Non	Oui

Tableau XIII: Orientation étiologique devant une insuffisance hépatique d'origine métabolique

Avec intervalle libre	Sans intervalle libre
-Galactosémie congénitale(GC), -Tyrosinémie type I (THR) (jamais avant J8) -Déficit du cycle de l'urée (DCU) -Déficit de l'oxydation des acides gras (DOAG)	- RCIU, Prématurité ou Anasarque -Hémochromatose néonatale (HN), -Cytopathies mitochondriales (CM), -Maladie de Niemann Pick type C (NPC) -Déficit en transaldolase (DT)

**Tableau XIV: présence des principaux signes cliniques et paracliniques évocateurs
selon les différentes maladies métaboliques**

	Galactosémie congénitale	Intolérance au fructose	Cytopathie mitochondriale	Déficit de l'oxydation des acides gras	déficit de glycosylation des protéines	Niemann Pick type (C)	Déficit du cycle de l'urée	Hémochromatose Néonatale	Déficit en transaldolases	Tyrosinémie typel	Sd de Reye
atteinte neurologique			+	+	+		+		+	+	+
Signes avancés de cirrhose								+	+		
Myopathie			+	+							
cardiomyopathie			+	+	+						
atteinte multisystémique			+		+				+		
splénomégalie marquée						+					
rachitisme vitamino- résistant										+	
entéropathie exsudative					+						
Hypoglycémie marquée		+	+	+					+		
hyperammoniémie				+			+				
hyperlactatémie			+	+							
Élévation α Foeto Protéines			+							+	
anémie hémolytique à test de Coombs -	+										

a. cytopathies mitochondriales [19–20]

Elle représente la cause métabolique la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire à cet âge. La membrane interne de la mitochondrie est le support de la chaîne respiratoire qui permet la régénération de l'ATP, essentiel à toutes les réactions chimiques intracellulaires, à partir du métabolisme oxydatif des lipides, hydrates de carbone et protéines. La chaîne respiratoire est constituée de complexes enzymatiques, codés par 13 gènes mitochondriaux et 76 gènes nucléaires, dont la mutation peut entraîner la mutation d'un ou plusieurs des 5 complexes. Le génome nucléaire code aussi pour des enzymes et des cofacteurs indispensables à la maintenance de l'ADN mitochondrial. Des déplétions et des mutations de l'ADN mitochondrial dans des zones codant pour la synthèse de protéines mitochondriales peuvent entraîner des déficits fonctionnels de la chaîne respiratoire. Les tableaux cliniques sont très hétérogènes, les patients se présentent souvent avec une hypoglycémie, des vomissements, une mauvaise prise alimentaire, des altérations de l'hémostase, une acidose et une atteinte hépatique isolée ou associée à une atteinte musculaire, neurologique, cardiaque ou multisystémique, à la naissance ou après un intervalle libre variable. Le diagnostic est suggéré par l'atteinte d'autres organes (rein, cœur, anomalies hématologiques), une hyperlactatémie, et des rapports d'oxydoréduction plasmatiques élevés (lactate /pyruvate >20), ou des anomalies chromatographiques des acides organiques suggérant une atteinte mitochondriale ; il est confirmé par l'étude enzymatique de la chaîne respiratoire de l'ADN mitochondrial sur biopsie musculaire ou hépatique, ou sur culture de fibroblastes cutanés. En l'absence de mutation identifiée (POLG1, DGUOK, MP V17, TWINKLE), il est parfois très difficile de déterminer si l'atteinte est primitive ou secondaire, car de très nombreuses pathologies peuvent altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. La transplantation hépatique est contre indiquée en cas d'atteinte extra hépatique prouvée.

Dans notre série, il n'y avait aucun cas de cytopathie mitochondriale ; ceci peut être en relation avec le manque de moyens diagnostiques.

b. Hémochromatose périnatale

L'hémochromatose périnatale ou hémochromatose néonatale, est une maladie à début anténatal caractérisée par une surcharge en fer intra hépatique (à l'origine d'une cirrhose) et extra hépatique. L'hypothèse physiopathologique actuellement retenue est celle d'une allo immunisation materno-fœtale dirigée contre le foie fœtal. Le risque de récurrence au cours des grossesses ultérieures est élevé. La grossesse est souvent marquée par un retard de croissance intra-utérin, un oligoamnios ou une anasarque fœtale et une prématurité. Le tableau est celui d'une cirrhose néonatale évoluée avec une ascite, hypoalbuminémie, ictère, hypertension portale et foie hétérogène à l'échographie ; à la biologie les transaminases et GGT sont souvent élevées, il y a une hyperbilirubinémie, et une hyperferritinémie majeure (non spécifique). L'IRM permet d'apprécier la surcharge hépatique avec une sensibilité de 90%. L'IRM fœtale est proposée pour le diagnostic anténatal d'HP. L'histologie est le gold standard dans le diagnostic positif, elle repose en effet sur l'analyse de la surcharge en fer dans le foie et dans les glandes salivaires accessoires. L'HP est létale, mais l'administration précoce d'un cocktail antioxydant et éventuellement la pratique d'une exsanguino-transfusion ou une transplantation hépatique permettent d'obtenir plus de 50% de survie pour certaines équipes.[21-22-23-24-25]

La perfusion des immunoglobulines polyvalentes pendant le dernier trimestre de grossesse permet de prévenir la récurrence de l'HP. [26-27].

Nous avons diagnostiqué un cas d'hémochromatose néonatale, en effet l'histologie (la PBF) a été contributive au diagnostic et la Ferritinémie était très élevée (>1000), ce nouveau-né est décédé par insuffisance hépatocellulaire grave.

c. Tyrosinémie type I

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare (1/100 000 naissances) marquée par une impossibilité de métaboliser la tyrosine à cause d'un déficit de l'enzyme fumaryl acétoacétate. Il en résulte l'accumulation de métabolites intermédiaires : fumaryl acétoacétate, succinyl acétoacétate et succinyl acétone qui sont hépatotoxiques, cirrhotiques et oncogènes. L'apoptose des hépatocytes et l'apoptose des cellules épithéliales des tubules rénaux sont les

traits caractéristiques de cette pathologie ; le signal apoptotique apparaît être initié par le fumarylacétoacétate. Les éléments d'orientation sont l'atteinte rénale avec tubulopathie responsable d'un syndrome de ToniDébréFanconi et d'un rachitisme vitaminorésistant, l'odeur de chou bouilli des urines, un taux d'alphafoetoprotéine élevé, des transaminases et GGT souvent peu élevées, La tyrosinémie s'exprime par une atteinte hépatique rénale et neurologique. La maladie associe dans sa forme aiguë une insuffisance hépatocellulaire avec ictère, ascite, vomissements, diarrhée, hémorragie, crises de polynévrite porphyrique qui aboutit rapidement au décès en l'absence de traitement. La tubulopathie n'apparaît qu'en cas de survie prolongée. Il est rare que des patients présentant une insuffisance hépatique néonatale et/ou une cirrhose précoce, plus souvent ce sont des hématomes sur coagulopathie et hépatosplénomégalie qui apparaissent vers le 3ème mois. Dans la forme chronique, le début est plus tardif, les signes sont moins sévères. Les patients atteints présentent un risque majeur de cancer du foie secondaire. La biologie révèle une hyperbilirubinémie directe et indirecte, hypoglycémie, transaminases et AFP élevées. La chromatographie sanguine des acides aminés permet de confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'acide delta aminolevulinique. La chromatographie en phase gazeuse des urines montre la présence de la succinyl acétone caractéristique. Le pronostic de la maladie a été complètement transformé par l'introduction du NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzol)-1,3-cyclohexendiome), qui inhibe la seconde étape de catabolisme de la tyrosine et évite l'accumulation toxique de succinylacétone, de maleylacétoacétate et de fumarylacétoacétate ; ce traitement initié en urgence (1-2 mg/kg/j per os en deux prises) a transformé le pronostic et la qualité de vie des patients. Il peut contrôler l'insuffisance hépatique et l'atteinte rénale sans transplantation. Il faut tout de même éviter l'apport en phénylalanine, pour limiter l'élévation de la tyrosinémie, et prévenir les lésions oculaires. A long terme il n'est pas sûr que le traitement prévienne complètement le risque d'hépatocarcinome. [28]

Dans notre série il y avait deux cas de tyrosinémie type I, le NTBC était prescrit mais non pris car il est très onéreux, un nourrisson a été perdu de vue et l'autre a gardé l'IHC.

d. La Galactosémie

C'est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. L'anomalie concerne le métabolisme des glucides rendant la transformation du galactose en glucose impossible, par déficience enzymatique du galactose-1-phosphate uridyl transférase (GALT) ce qui donne lieu à une accumulation de galactose-1-phosphate. La présentation clinique associe hépatopathie, tubulopathie et cataracte. Les formes aiguës se manifestent dans les premiers jours de l'alimentation lactée par l'atteinte hépatique sévère : ictère, hépatomégalie, syndrome hémorragique, ascite et œdèmes généralisés. Des signes digestifs sont constants et gênent l'alimentation ; ce tableau clinique est presque toujours associé à une infection à gram négatif *E. coli* qu'il faut traiter systématiquement. L'évolution peut se faire vers une cirrhose à un stade précoce. Le diagnostic est basé sur : l'étude enzymatique semi quantitative (spot test) et le dosage de galactose 1 phosphate-uridyl- transférase sur le globule rouge avant toute transfusion, ainsi que sur la recherche de mutation du gène GALT. Notons que cette maladie fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique dans plusieurs pays, malheureusement ce n'est pas le cas au Maroc. Le traitement de l'infection et l'exclusion du galactose permettent une récupération hépatique complète. Malgré une prise en charge correcte les complications à long terme se produisent fréquemment et peuvent inclure un retard mental et un dysfonctionnement ovarien. [29]

Nous avons diagnostiqué deux cas de galactosémie, ils étaient mis sous régime sans galactose avec évolution favorable.

e. Intolérance héréditaire au fructose

Le déficit en aldolase B hépatique bloque la transformation du fructose-1-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et D-glycéraldéhyde. L'accumulation de fructose-1-phosphate entraîne une hypoglycémie par inhibition du glycogène phosphorylase et génère une déplétion en ATP responsable d'une atteinte hépatique et rénale.

L'enfant n'est symptomatique que s'il absorbe le fructose, le saccharose ou le sorbitol. Le tableau clinique associe une hypoglycémie, vomissements, insuffisance hépatique et une

tubulopathie. Les patients non diagnostiqués peuvent développer un retard de croissance, une atteinte hépatique, et une tubulopathie. Dans la première année de vie, ces enfants développent instinctivement une aversion pour les aliments sucrés que l'on retrouve facilement à l'interrogatoire. Le diagnostic repose sur l'étude génétique ou le dosage de l'aldolase B sur une biopsie hépatique. Le pronostic est excellent après éviction du fructose. [30]

Aucun cas d'intolérance héréditaire au fructose n'a été diagnostiqué dans notre série.

f. Déficits du cycle de l'urée

Première étiologie de l'hyperammoniémie chez le nouveau né. Le cycle de l'urée est une série de réactions biochimiques qui détoxifient l'ammoniac et le transforment en urée éliminée dans les urines. Les déficits de ce cycle entraînent une accumulation d'ammoniac et une diminution de production d'urée. Il peut s'agir de déficits primitifs ou secondaires. Leur mode de révélation clinique est très variable, dont l'insuffisance hépatique avec encéphalopathie. L'Ammoniémie est souvent supérieure à 100 $\mu\text{mol/l}$ et l'urée est basse, à tel point qu'une hyperammoniémie majeure doit faire évoquer un déficit du cycle de l'urée. Les transaminases peuvent être très élevées ou au contraire normales. Le traitement spécifique est efficace, et repose sur un régime restreint en protides, les épurateurs d'ammoniac ; éventuellement associé, à une supplémentation en citrulline ou à un traitement spécifique en fonction du déficit. [31].

g. Anomalies de la β oxydation mitochondriale des acides gras

Les anomalies de la β oxydation mitochondriale des acides gras sont responsables de carence énergétique en cas de jeûne, et de manifestations toxiques par accumulation de radicaux acylcarnitines en amont des déficits. La présentation clinique est variable : hypoglycémie de jeûne associée ou non à une cétose, associée ou non à une atteinte neurologique, cardiaque ou une insuffisance hépatique. Le traitement repose sur Glucose 10–15 mg/kg/min IV, et L carnitine 100 mg/kg/j IV.

Dans notre série il y avait un cas de défaut d'oxydation des acides gras diagnostiqué à l'âge de 18 mois, ayant dans ses ATCD, un décès dans la fratrie pour la même symptomatologie,

il était diagnostiqué par profil des acylcarnitines, et mis sous glucose 15 mg/kg/min en IV et Lcarnitine 100 mg/kg/j en IV, avec évolution favorable.

h. CDG syndrome 110

Les désordres congénitaux de la glycosylation des protéines représentent aujourd'hui plus de 20 maladies liées à des déficits différents. la présentation clinique est extrêmement hétérogène. Il s'agit de maladies multisystémiques qui peuvent retentir sur la croissance, comporter un syndrome dysmorphique et des troubles de la coagulation, avec souvent une détérioration neurologique sévère. Le diagnostic est porté par l'isoélectrophorèse de protéines glycosylées comme la transferrine, puis confirmé par dosage enzymatique sur fibroblastes et recherche des mutations. [32–33]

i. maladie de Niemann-Pick type C

Maladie lysosomale autosomique récessive rare. L'élément clinique caractéristique est la présence d'une splénomégalie qui devient considérable. On peut retrouver des lymphocytes bleutés dans le sang, des cellules de surcharge dans le myélogramme ou dans la biopsie hépatique. Le diagnostic est confirmé par l'étude de l'estérification des lipides sur culture de fibroblastes, et la recherche de mutations sur la mutation de gènes NPC 1 ou 2. Il n'y a pas aujourd'hui de traitement. [34–35]

j. déficit en transaldolase

Maladie de description récente et rare. En période néonatale les patients présentent à des degrés variables dysmorphie, malformations génito-urinaires, hépatomégalie, splénomégalie, hypertrichose, anémie hémolytique thrombopénie et insuffisance hépatique. L'atteinte hépatique est constante et peut évoluer vers une cirrhose. Il n'y a pas aujourd'hui de traitement. Le diagnostic repose sur la recherche de polyols urinaires, complétée par l'étude de l'activité enzymatique sur fibroblastes et la recherche de mutation. [36]

k. Autres

- Protoporphyririe érythropoïétique congénitale .
- Déficit en citrine.
- déficit de synthèse des acides biliaires primitifs.
- syndrome de Reye. [37]

1.2. Causes infectieuses

En présence d'un tableau suggestif « d'hépatite » chez l'enfant de <1an, on doit s'attacher à la reconnaissance des affections comportant une sanction thérapeutique (l'hépatite herpétique, la toxoplasmose, la tuberculose et la syphilis).

a. Herpès simplex type 1 et 2

Le plus souvent l'infection à virus herpès de type 1 et 2 est contractée à la naissance à partir de sécrétions ou de lésions génitales maternelles. L'infection se déclare habituellement dans la première semaine de vie. L'atteinte hépatique peut être isolée ou associée à une maladie systémique (méningo-encéphalite, uvéite, pneumopathie, lésions cutanées) et mimer une infection bactérienne. Le diagnostic repose sur la recherche du virus (PCR) dans les sécrétions, le sang, le LCR, les selles et les lésions cutanées. Le traitement repose sur l'aciclovir (60mg/kg/j) pendant 21 jours. la survie ne dépasse pas 50%. pour améliorer le pronostic il est essentiel de débiter le traitement au moindre doute, et avant le développement de l'insuffisance hépatique. [38–39]

Dans notre série il n'y avait aucun cas d'herpès simplex ceci peut être en relation avec un biais de sélection : c'est une pathologie plus fréquente chez le nouveau-né, et il y a un autre service spécialisé en néonatalogie.

b. Rubéole congénitale

La prévention de cette maladie dont les séquelles sont redoutables repose sur la vaccination de toutes les femmes dans l'enfance (ou plus tard sous contraception). Le risque

d'embryopathie existe pendant les 10 premières semaines de grossesse. Chez le nouveau-né, la rubéole congénitale peut se manifester par des malformations multiples (oculaires, cardiopathie congénitale, troubles visuels et auditifs) pouvant survenir chacune isolément ainsi que par un syndrome septicémique. 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 des 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 [26]. Le diagnostic paraclinique repose sur le dosage des IgM spécifiques dans le sang. Le diagnostic anténatal de l'atteinte fœtale repose sur la ponction de sang fœtal pour sérologie la culture du virus et sur la surveillance échographique.

Dans notre série il n'y avait pas de cas de rubéole congénitale, ceci peut être expliqué par le programme du ministère de santé, qui a visé à immuniser le maximum des filles non vaccinées contre la rubéole ; et grâce à la sérologie systématique au cours de la grossesse.

c. Entérovirus

L'infection se déclare généralement dans la première semaine de vie, par une maladie multisystémique avec hépatosplénomégalie et ascite, qui peut associer une atteinte neuroméningée. L'atteinte hépatique se caractérise par une maladie véno-occlusive et une nécrose hémorragique du foie. L'évolution peut se faire vers une récupération complète, mais le pronostic est souvent sombre, même si certains traitements antiviraux ont pu parfois être efficaces. [40–41]

d. Autres virus [42]

De nombreux autres virus peuvent être responsables d'infection herpétique chez le tout petit, comme HVB, parvovirus B19, l'adénovirus, CMV,EBV.... Toutefois dans de nombreux cas et malgré que l'étiologie virale soit la plus probable aucun virus n'est identifié.

Dans notre série il y avait un nourrisson qui a fait une hépatite grave à CMV, il est décédé ; nous avons diagnostiqué un cas d'hépatite à HIV, il a été référé au service de maladies infectieuses pédiatriques pour complément de prise en charge.

e. Syphilis congénitale [43]

Rare actuellement dans les pays industrialisés, mais encore présente dans les pays en voie de développement .La syphilis congénitale est une maladie qui doit être dépistée précocement durant la grossesse, car très grave pour l'enfant en l'absence de traitement .elle peut être responsable d'un gros foie avec splénomégalie Un traitement antibiotique adapté est le plus souvent efficace. 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 gênant la tétée, le pemphigus palmo-plantaire, syphilides papuleuses et érosives. 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. 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.... 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.

Il n'y avait pas de cas de syphilis congénitale dans notre série, ceci s'explique d'une part, par le fait que c'est un problème d'abord du nouveau-né, d'autre part par les programmes nationaux de lutte contre les IST.

f. Sepsis

Les infections bactériennes néonatales peuvent être responsables d'insuffisance hépatique en raison de l'atteinte hépatique directe, mais aussi par la défaillance hémodynamique qui les complique.

1.3. L'atrésie des voies biliaires

Elle se caractérise par l'absence totale ou partielle de la voie biliaire principale perméable, cette dernière étant remplacée par un tissu fibreux. Il s'agit de la principale cause de cholestase extra hépatique chez l'enfant et de la principale indication de la transplantation hépatique chez l'enfant. Le diagnostic de la maladie doit être posé en anténatal devant un aspect dilaté des voies biliaires intra hépatique du fœtus sur l'échographie anténatale, sinon ce diagnostic est porté les premiers jours de la vie par la découverte d'un ictère cholestatique. Le traitement se base sur une tentative de reconstruction biliaire chirurgicale par une porto-entérostomie ou intervention de Kasai en cas d'échec (environ 40%), la transplantation hépatique est indiquée avant 2 ans. (L'AVB constitue l'indication la plus fréquente de transplantation hépatique, environ la moitié des cas). [44]

Dans notre série il y avait cinq nourrissons qui avaient une atrésie des voies biliaires,

Il y a d'autres nourrissons ayant une AVB, qui ont consulté initialement pour cholestase et n'ont développé l'IHC que durant l'évolution.

Le développement de la greffe hépatique aidera à améliorer le pronostic de cette pathologie, en attendant, des mesures de sensibilisation et de dépistage devraient être renforcées.



Figure n° 9 : nourrisson présentant une atrésie des voies biliaires, on remarque *L'ictère, la distension abdominale (ascite) et l'hernie ombilicale* [45]

1.4. Autres

a. Causes malignes [46-47-48]

- ❖ Syndrome d'activation macrophagique (SAM) : le tableau associe une hépatomégalie hétérogène, une splénomégalie avec parfois une fièvre. On peut observer une élévation importante des transaminases, une hyperferritinémie, une cytopénie, une hyponatrémie, une hypofibrinémie et une hypertriglycémie. Le myélogramme montre une hémophagocytose.
- ❖ Hémopathie maligne : dans notre série, il y avait un cas d'hémopathie maligne, la chimiothérapie ne peut pas être administrée en cas d'atteinte hépatique, le malade a reçu un traitement symptomatique.

b. Causes auto-immunes

La présence d'auto anticorps (antinucléaires, anti muscle lisse ou anti cytosol...) ou d'autres atteintes auto-immunes sont en faveur du diagnostic. Les hépatites à cellules géantes

avec anémie hémolytique auto-immune se révèlent souvent dans cette tranche d'âge et nécessitent un traitement en urgence. [49-50]

c. Causes vasculaires et hémodynamiques

Un foie de choc peut survenir après un arrêt cardiaque une hypovolémie , ou un bas débit ou au cours d'un choc hémodynamique , dès que la situation hémodynamique est rétablie , les transaminases qui sont très élevées en phase aigue se normalisent rapidement tout comme la fonction hépatique. Une insuffisance hépatique aigue peut révéler une insuffisance cardiaque congestive , le tableau clinique s'enrichit d'une hépatosplénomégalie l'échographie doppler hépatique et l'échocardiographie sont donc indispensables dans le diagnostic étiologique . [51]

Tableau XV : Etiologies de l'IHC de l'enfant chez le Nouveau-né et le Nourrisson dans les différentes séries de la littérature

Série	Causes métaboliques héréditaires	Causes infectieuses	Causes génétiques	AVB	Causes indéterminées	Autres
Narquewicz (les états unis) [52]	18,1 %	13,4%	–	–	40,9%	25,5%
Durand (France) [53]	58,7%	15%	–	–	16,2%	10%
Etude de Squire (les états unis) [54]	18%	7%	–	–	54%	9%
Notre étude	23,3%	10%	10%	16,7%	36,7%	3,3%

Dans notre série comme dans les différentes séries de la littérature, les maladies métaboliques héréditaires sont au premier plan chez le nouveau né et le nourrisson pouvant dépasser la moitié des cas pour certains auteurs. En tous cas Ils doivent être évoqués systématiquement et au premier plan ; un bilan spécifique doit être réalisé.

Les maladies infectieuses représentent un taux non négligeable ; nos résultats sont proches de ceux des autres séries.

Les maladies infectieuses chez le nouveau-né et le nourrisson sont dominées par les hépatites virales, surtout Herpes simplex virus et Epstein Barr virus [54]. Dans notre série nous avons diagnostiqué 3 cas de causes infectieuses dans cette catégorie d'âge dont un cas d'HIV, un cas de CMV et un cas de leishmaniose viscérale.

Une étude de Blitar [55] de 2016 (78 nouveau-nés et nourrissons), a démontré que les transaminases et l'INR étaient plus élevés en cas de cause infectieuse, alors qu'en cas d'hémochromatose néonatale et de Tyrosinémie il y avait peu ou pas de cytolyse ; dans notre série également en cas de maladies métaboliques les transaminases étaient peu élevées.

Dans les différentes séries de la littérature les causes indéterminées représentent une partie importante des étiologies de l'IHC, nos résultats concordent avec ces données, en particulier la série américaine de Narquewicz.

Contrairement aux séries de la littérature l'AVB reste une cause fréquente d'IHC dans notre série, ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs : le développement de la greffe hépatique dans les autres séries : ce qui permet un recours à la transplantation hépatique ,en cas d'échec de la chirurgie à temps, avant l'installation de l'insuffisance hépatocellulaire ; un diagnostic prénatal insuffisant du au grand nombre de grossesses mal suivies, et le retard de consultation du au recours à la médecine traditionnelle .

Les causes génétiques sont plus importantes dans notre étude, ceci serait en relation avec le taux élevé de consanguinité (38,3%) ; et aussi par le fait que dans les autres séries la transplantation hépatique faite à un stade précoce permet d'éviter aux malades d'arriver au stade d'insuffisance hépatocellulaire.

2. Etiologies de l'IHC chez l'enfant et l'adolescent : [3]

2.1 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 endocrine, le gène a

été localisé sur chromosome 13 Les manifestations cliniques ne surviennent pas avant l'âge de 4 ans et sont dans l'enfance, quasi exclusivement hépatiques. La maladie de Wilson est très polymorphe et peut mimer toutes les hépatopathies de l'enfant. 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. L'atteinte hépatique est le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant. Des formes à prédominance neurologique 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 et des mouvements fins). Une hémolyse aigue ou une atteinte rénale (protéinurie, syndrome de Fanconi, rachitisme vitaminorésistant) peuvent être associées. Les signes cliniques étant souvent peu évocateurs au début de la maladie, il est important d'avoir recours aux examens complémentaires.

Paramètres paracliniques utiles au diagnostic de la maladie de Wilson :

- LAF: Anneau de Keiser Fleischer.
- Céruloplasmine < 200mg/l.
- Cuivre urinaire > 100 µg/24h.
- Cuivre hépatique > 250µg/g dry wt.
- Anémie hémolytique à test de Coombs négatif.
- Association des rapports ASAT/ALAT > 2,2 et phosphatases alcalines/bilirubine totale < 4.
- Fonction rénale peut être anormale.
- IRM cérébrale peut être anormale.



Figure 10 : Anneau de Keiser Fleischer [56]

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

Dans notre série, chez le grand enfant, la maladie de Wilson était la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire: il y avait 9 cas, l'anneau de Keither Fleischer n'était présent que chez 4 enfants parmi eux. 3 de ces enfants sont décédés ; ceci s'explique par une faible accessibilité au traitement : il est onéreux et non disponible au Maroc, cause d'arrêt fréquent du traitement.

2.2 Causes infectieuses

a. L'hépatite A (HVA)

L'HVA est endémique dans les pays en voie de développement alors qu'elle est rare dans les pays développés.

L'hépatite virale A chez l'enfant dans sa forme courante, est une affection bénigne. Cependant, elle peut s'associer à une insuffisance hépatique pouvant être cause de décès chez

certain patients ;l'HVA est suspectée cliniquement surtout devant un ictère aigu fébrile, les explorations paracliniques seront limitées aux cinq examens biologiques suivants, nécessaires et suffisants: bilirubine, ALAT, ASAT , TP et les Ac anti virus A de type IgM . L'absence d'élévation franche des transaminases réfuterait l'hypothèse d'hépatite aigue 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.

Dans notre série, il y avait 8 cas d'hépatite virale A. Trois enfants parmi eux, sont décédés par une hépatite fulminante, 4 ont évolué favorablement, et un autre malade ayant une hépatite fulminante avec encéphalopathie hépatique stade III, a été greffé, il est décédé 1mois après la greffe par complications neurologiques installées avant la greffe ; l'état neurologique n'a pas été récupéré après transplantation hépatique alors que la fonction hépatique était correcte.

b. Autres causes infectieuses :

HVB, Varicelle (Rye), Grippe, EBV ; leishmaniose viscérale....

Dans notre série il y avait un malade âgé de > 1 an ayant une LV.

Il est décédé par manque d'alternative thérapeutique aux antiminés contre indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

2.3 Hépatites auto-immunes

Cause non exceptionnelle, devrait être systématiquement recherchée.

Chercher les autres maladies auto-immunes, Une pancytopénie et une cytolysse majeure orientent vers une HAI.

L'insuffisance hépatocellulaire était d'origine auto-immune chez trois de nos malades, ils ont évolué favorablement sous corticothérapie.

2.4 Causes toxiques

Cause majeure dans certaines séries internationales.

Les éléments en faveur sont un ictère faible à modéré et une cytolysse majeure.

- paracétamol ++
- rifampicine, isoniside
- aspirine
- Valproate
- salazopyrine
- herbe médicinale +++
- prise de drogue chez l'adolescent ; parmi les drogues qui ont une toxicité hépatique élevée L'ecstasy ou MDMA (pour 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine).

Dans notre série, l'interrogatoire a révélé une prise d'herbe médicinale ou une visite Ferraga avant l'hospitalisation chez trois malades. L'intoxication Ferraga est un problème réel dans notre contexte ; si cela n'est pas la cause directe de l'IHC, il conduit à une aggravation de l'atteinte hépatique ; des mesures de sensibilisation, doivent être –sans cesse– entreprises.

2.5 Autres

- Causes vasculaires (syndrome de Budd Chiari, maladie véno-occlusive, ischémie hépatique).
- Causes malignes (lymphohistiocytose, leucémie aigue, SAM)

**Tableau XVI : Etiologies de l'IHC chez l'enfant et l'adolescent
dans les différentes séries de la littérature**

Série	Nombre de cas	Maladies métaboliques	Maladies infectieuses	HAI	Intoxication médicamenteuse	Causes indéterminées	autres
		Maladie de Wilson	HVA				
Narquewicez (les états unis) [52]	554	4,7%	4,5%	7%	10%	48 ,8%	10%
		4,2%	0,9%				
Alam (Inde) [57]	499	–	–	8,7%	10%	–	10%
		42,8 %	3,4%				
Squire (les états unis) [54]	221	6%	5%	7%	10%	46%	10%
		4%	1%				
Rajanayagam (Australie) [15]	30	20%	13,3%	10%	16,7%	30%	10%
		16,7%	–				
Notre étude	31	35,5%	30%	10%	0%	20%	6,4%
		30%	26,7%				

Chez le grand enfant les étiologies de l'IHC sont variables selon le pays et le contexte socio-épidémiologique.

Les causes indéterminées représentent un pourcentage élevé dans les étiologies de l'IHC qui s'approche de la moitié dans certaines séries. Ce taux est sensiblement inférieur dans notre étude.

Chez le grand enfant, les causes métaboliques sont dominées par la maladie de Wilson, dans notre série la maladie de Wilson est la première cause déterminée de l'IHC chez le grand enfant, en Inde ce taux est encore plus élevé alors que dans les séries de Squire, Narquewicez et d'Australie cette pathologie est moins fréquente ; ceci peut être expliqué par le taux de consanguinité important dans notre série, et le contexte épidémiologique.

Les causes infectieuses sont plus représentées dans notre série vue que l'hépatite virale A est endémique dans notre contexte, comme dans plusieurs pays en voie de développement.

Selon l'OMS, le Maroc est considéré comme un pays de haute endémicité [58] ; une étude prospective de 2009 étudiant la prévalence de l'HVA dans la région de Marrakech chez 150 enfants asymptomatiques, a objectivé une séroprévalence des anticorps de l'hépatite A de 51% [59].

Une étude de Shah [60] a été entreprise pour caractériser le cours de l'insuffisance hépatique aigue liée à l'HVA chez les enfants d'un pays en voie de développement –Pakistan–où l'hépatite A est endémique et produit une morbidité importante. Sur 75 enfants hospitalisés pour IHC, 30 parmi eux étaient dus à l'HVA, soit 40%. 36,7% des patients ayant une IHC due à l'HVA sont décédés dans notre série également ce pourcentage est de 37,5%. Ceci démontre la morbidité et la mortalité qui peuvent accompagner les infections à l'HVA chez les enfants dans un pays en voie de développement malgré les établissements médicaux tertiaires. Le risque de l'HVA et de ses séquelles pourrait probablement être réduit efficacement avec l'amélioration de l'assainissement ; Nous insistons sur l'intérêt d'une vaccination universelle.

Le pourcentage des HAI est comparable dans les séries de la littérature à notre série.

L'intoxication médicamenteuse – paracétamol au premier plan– est retrouvée parmi les étiologies de l'IHC dans les différentes séries de la littérature , par contre dans notre série, malgré un interrogatoire précis, nous n'avons diagnostiqué aucun cas d'intoxication médicamenteuse, ceci peut être du au contexte socio–épidémiologique.

IV. Traitement

Le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire comprend trois tiroirs : traitement symptomatique, traitement étiologique en fonction de la cause, et la greffe hépatique.

1. Traitement symptomatique

Objectifs du traitement :

- Prévenir les complications : l'hypoglycémie, l'encéphalopathie hépatique, l'œdème cérébral, l'hémorragie digestive.

- Traiter les complications infectieuses, hémorragiques, hémodynamiques et rénales.
- Deux règles absolues :
 - .Arrêt immédiat de tout médicament
 - .Abstention de toute perfusion de plasma frais en l'absence de syndrome hémorragique.

La restriction hydrosodée, la prévention des hypoglycémies, le traitement des infections, une surveillance rigoureuse limitant l'administration de médicaments et de plasma, ainsi que la mise en relation avec un centre spécialisé, sont les bases essentielles de la prise en charge.

Tableau XVII : traitement symptomatique de l'IHC à visée préventive et en cas de complications

Préventif	En cas de complication
–perfusion IV continue de SG – restriction hydrique –régime hypo protidique – vitamine K 10 mg en IM systématique – IPP	– Dès suspicion d'infection : ATB IV large spectre –œdème cérébral : Mannitol IV 20% –Sd hémorragique : PFC –Hémorragie digestive : lactulose/néomycine

2. traitement spécifique

Tableau XVIII : Traitement spécifique de certaines maladies métaboliques

Étiologie	Traitement spécifique
Galactosémie	Régime sans galactose à vie
Intolérance héréditaire fructose	Régime sans fructose à vie +Vit C (1 amp/ mois)
Tyrosinémie héréditaire	Régime pauvre en tyrosine + NTBC 1 à 2 mg/kg/j per os
Désordres du cycle de l'urée	Hémodiafiltration, restriction protidique, arginine, benzoate sodium, phénylbutyrate
Désordres d'oxydation des acides gras	Glucose 10–15 mg/kg/min IV, L carnitine 100 mg/kg/j IV
CDG syndrome	Type Ib : Mannose 1 g/kg/j en 5 prises per os
Maladie de Wilson	Régime pauvre en cuivre +D pénicillamine (1 à 2 g / jour), trientine

Chez le nouveau-né ou le nourrisson: supprimer tout apport de galactose /de fructose/ de protides /lipides en attendant les résultats du bilan étiologique.

Chez le nouveau né l'aciclovir doit être administré jusqu'à élimination formelle de l'herpès simplex. [61-62].

Parfois un traitement spécifique est disponible, mais il ne peut pas être administré à cause de l'atteinte hépatique, comme dans le cas de la leishmaniose viscérale.

– Organisation de la surveillance et mise en route des traitements spécifiques [3]

Dès l'entrée du patient, il est indispensable d'organiser la surveillance clinique et biologique, pour évaluer les facteurs pronostiques et discuter d'une transplantation hépatique ou débiter les traitements spécifiques .Dans tous les cas, il faut se mettre en relation le plutôt possible avec un centre de transplantation hépatique pédiatrique et un centre labellisé pour les maladies héréditaires du métabolisme .Quelques paramètres biologiques (transaminases, bilirubine totale et conjuguée, paramètres de l'hémostase) doivent être prélevés toutes les 6 heures , car leur cinétique a une valeur pronostique . En cas de suspicion de maladie héréditaire du métabolisme, la surveillance de la glycémie, de l'ammoniémie et de la cétose urinaire sont essentielles.la surveillance clinique évalue pluriquotidiennement les fonctions vitales. Les possibilités de transplantation sont très limitées chez le nouveau né [14]. Certaines maladies métaboliques sont accessibles à des traitements efficaces, qui permettent de contrôler l'insuffisance hépatique et que l'on peut commencer en cas de forte suspicion sans attendre une confirmation.

3. La greffe hépatique [63]

- La transplantation hépatique est le seul traitement validé des patients atteints d'insuffisance hépatique aigue peu susceptibles de survivre avec foie natal.
- La transplantation hépatique est devenue dans les 20 dernières années le traitement de référence d'un certain nombre de maladies hépatiques de l'enfant.

- Les indications de la transplantation hépatique chez l'enfant sont caractérisées par : une forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques, le plus souvent de début néonatal évoluant vers la cirrhose biliaire ; par la nécessité d'une transplantation hépatique avant l'âge de 5 ans (entre 2 et 4 ans) ; et enfin par la faible proportion des maladies exposant à un risque de récurrence sur greffon.

Les indications principales sont certaines cholestases chroniques sévères (dont les AVB+++), cirrhoses décompensées, les hépatites fulminantes et certaines maladies métaboliques.

- Du fait du jeune âge des enfants (médiane de 2 ans) la greffe est réalisée dans la majorité des cas, avec le lobe gauche du foie du donneur, exposant à un risque plus important de complications vasculaires et biliaires qu'après greffe d'un foie entier.
- La disponibilité du greffon reste un problème important, les deux possibilités étant le foie d'un patient en mort cérébrale ou un greffon provenant d'un donneur vivant.
- Choix du donneur : les premières transplantations hépatiques ont été réalisées à partir de donneurs cadavériques, chez qui le diagnostic de mort cérébrale a été posé (en se basant sur les critères définis par la "collaborative study of cerebral death") ; cependant l'amélioration des techniques et des résultats de la transplantation hépatique et l'élargissement des indications, a amplifié la pénurie de greffons hépatiques , ce qui a été la justification principale du développement des programmes de transplantation à partir de donneur vivant. Ce qui permet le sauvetage des patients à temps.

Un autre argument théorique en faveur du donneur vivant fut la grande compatibilité immunologique théorique entre receveur et donneur (puisque ce dernier est le plus souvent l'un des parents en cas de transplantation hépatique pédiatrique). Mais plusieurs séries ont rapporté un taux comparable de rejets aigus et de rejets cortico-résistants après greffe hépatique chez des enfants à partir de donneurs vivant ou cadavériques.

Un autre avantage en faveur du donneur vivant est celui psychologique puisque l'attente de greffon cadavérique ou le risque d'incompatibilité constituent un stress majeur pour les

parents, mais ce stress peut être comparable à celui d'une chirurgie aussi lourde avec des risques de complications postopératoires [64].

Le choix du donneur est aussi soumis au respect de certains critères (comprenant l'âge le poids et la compatibilité...) [65]



Figure n° 11 : Lobectomie chez un donneur vivant pour transplantation Hépatique [20]

Il est indispensable que les candidats potentiels à la greffe soient évalués dans un centre de transplantation avant la décompensation finale de leur maladie, pour que les chances de succès de la greffe soient raisonnables.

Une étude coréenne de Seak Hee [66] de 2014 a porté sur 50 enfants ayant une insuffisance hépatocellulaire qui ont subi une transplantation hépatique, dont 94% étaient des donneurs vivants, et 6% des transplantations cadavériques ; ceci s'explique par la faible disponibilité de greffon cadavérique en urgence.

V. Évolution et pronostic

1. Evolution sans greffe

L'insuffisance hépatique est une situation grave grevée d'une morbi-mortalité élevée, les complications possibles sont multiples et difficiles à gérer.

Principales complications de l'IHC grave : [1]

- œdème cérébral
- œdème pulmonaire
- complications hémorragiques
- complications hémodynamiques
- infection
- insuffisance rénale aigue
- atteinte multiviscérale
- décès

Les études de Dhawan et d'Alam [67–57] ont objectivé que les principaux facteurs pronostiques sont le grade de l'encéphalopathie, la présence d'au moins deux défaillances d'organes, l'INR, la bilirubinémie et le taux de leucocytes.

Quant à l'étude de Rajanayagam [15], elle a conclu que l'âge <3 mois et l'hypotrophie s'associent à un faible taux de survie.

L'étude de Durand [53] a objectivé que durant la première année, l'insuffisance hépatocellulaire aigue est un syndrome sévère dont le pronostic est plus sombre malgré l'événement de la transplantation hépatique avec un taux de survie avec foie natal ne dépassant pas 24% ; les causes de décès étaient un sepsis, une défaillance de plusieurs organes, ou le fait que la maladie en cause contre-indique la greffe.

Chez le nouveau né et le nourrisson; en cas de galactosémie/ fructosémie / déficit en ornithine-carbamyl transférase ou de syndrome de Reye métabolique : L'IHA régresse sous régime diététique.

Tableau XIX : analyse de l'évolution fatale dans les différentes séries

	Nombre de cas	Année	Décès
Alam (Inde) [57]	499	2016	30,4%
Silverio (Cuba) [68]	31	2015	41,9%
Katherman(Allemand)[16]	37	2015	38%
Zhao (Chinois) [69]	32	2014	58,1%
Notre série	61	2016	30%

L'IHC est un syndrome grave qui s'accompagne d'une mortalité élevée, les séries d'Alam et de Katherman s'approchent de notre étude.

Le taux de l'évolution fatale dans notre série est relativement inférieur aux autres séries de la littérature ; mais ceci peut être expliqué par les perdus de vue, chez qui on ignore l'évolution à long terme.

En cas de décès du patient, il est essentiel de réaliser des prélèvements pour poursuivre les investigations et permettre un diagnostic prénatal ultérieur : congélation d'urine, de LCR, de plasma, de foie et de muscle ; biopsie cutanée pour culture de fibroblastes, sang sur Buvard type Guthrie, ADN. En période néonatale, une autopsie est indispensable pour le diagnostic d'hémochromatose néonatale, et ainsi la prévention par immunoglobulines durant une grossesse ultérieure. [3]

Les principales causes de décès liées à l'IHC sont [1] :

- œdème cérébral
- hémorragie massive
- infection systémique
- insuffisance rénale aigue

2. Evolution après la greffe

Les complications sévères initiales sont surtout chirurgicales et infectieuses. [63–71]

A distance, les problèmes les plus importants sont la fibrose progressive du greffon qui est peut être une manifestation torpide du rejet, les problèmes de compliance (rejet), l'atteinte rénale due aux immunosuppresseurs et les cancers tardifs rares [63].

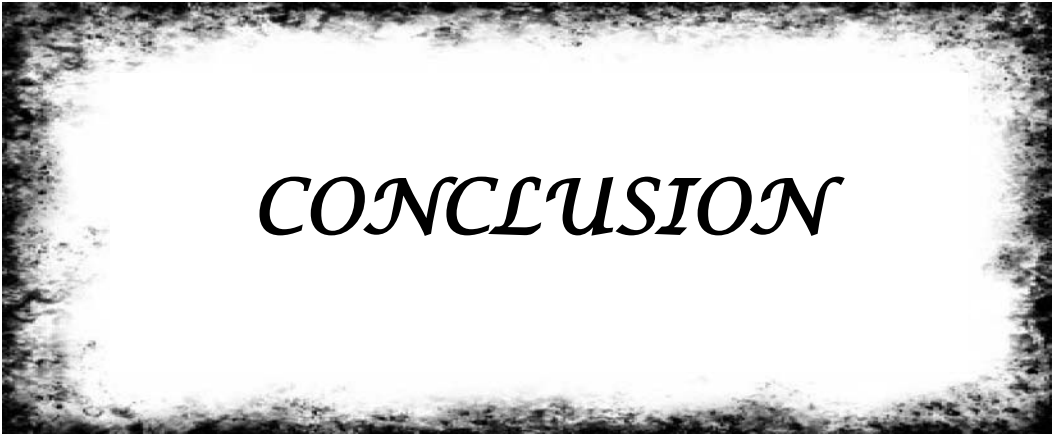
Malgré la fréquence des complications précoces, la TH chez l'enfant offre un espoir de survie de 90% à 5 ans et de 70 à 80 % à 10 ans et une qualité de vie relativement satisfaisante. [63–69].

Environ 10% à 15% des transplantations hépatiques sont secondaires à une insuffisance hépatique. Une grande série de Goss[71] considérée comme référentiel dans la transplantation

hépatique, qui a inclut 569 enfants ayant subi une transplantation hépatique sur une durée de 13ans , dont 10% étaient dues à une IHC a montré que La survie après greffe dépend de trois facteurs : l'âge du patient, le moment de l'intervention et le nombre de transplantations requises. La survie à 10 ans post transplantation était à 65% chez les enfants âgés de moins de 1 an et 79% chez les enfants plus grands. Le diagnostic avant transplantation n'influence pas le taux de survie. Dans l'étude de Seak Hee [66] les taux de survie cumulatifs à 1an et à 5ans étaient à 81.9% et à 79.2% ; dans notre série nous déplorons deux décès après greffe : le cas d'HVA fulminante avec encéphalopathie hépatique stade III (avant d'être opéré) et le cas d'AVB qui a consulté à un stade tardif de la pathologie.

En effet, plusieurs études dont les plus récentes sont celles de Silverio [68] (2015) et d'Alam [57] (2016) ont démontré qu'une encéphalopathie hépatique grade III ou IV est un facteur de mauvais pronostic.

Le don de foie parait être bien toléré par la plupart des donneurs ; aucun cas de décès ni de complications n'est noté dans les séries de Seak Hee et de Wallot [66–72].



CONCLUSION

L'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant est une urgence qui engage le pronostic vital à court terme .C'est un souci majeur en pédiatrie vu les difficultés de diagnostic étiologique et de prise en charge thérapeutique qu'elle pose.

Les étiologies varient selon l'âge et le contexte socio-épidémiologique du pays.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, les causes métaboliques doivent être systématiquement évoquées et en premier lieu ; les AVB restent fréquentes dans notre contexte (vu un développement insuffisant de la transplantation hépatique et le retard diagnostique).

Quant à l'enfant et l'adolescent, la maladie de Wilson et l'hépatite virale A sont les plus fréquentes au Maroc ; parfois, aucune étiologie ne peut être déterminée.

Le traitement comprend trois tiroirs : symptomatique, étiologique et la transplantation hépatique.

Malgré tous les progrès thérapeutiques, le pronostic de l'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant reste sévère avec une mortalité élevée.



RECOMMANDATIONS

Dans l'optique d'améliorer la prise en charge de l'enfant ayant une IHC au Maroc, nous proposons les recommandations suivantes :

- Faciliter l'accès aux examens paracliniques pour le diagnostic des maladies métaboliques du foie.
- Faciliter l'accès au traitement des maladies héréditaires du métabolisme, car certaines entre elles disposent d'un traitement spécifique, mais il est très onéreux.
- En cas de diagnostic d'une origine métabolique, réaliser une enquête familiale et un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures.
- En cas d'hémochromatose périnatale, donner une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes pendant le dernier trimestre de grossesse, ce geste permet de prévenir la récurrence de cette pathologie.
- Un dépistage systématique à la naissance de la galactosémie est préconisé.
- Améliorer le suivi des grossesses pour renforcer le diagnostic anténatal des AVB et sensibiliser le personnel paramédical et les mères en maternité sur la valeur diagnostique de méconium décoloré ou de selles blanches dans les premiers jours de vie ; sensibiliser les médecins omnipraticiens sur la gravité de la pathologie et l'urgence à établir son diagnostic, et surtout l'intérêt de référer sans délai toute suspicion d'AVB au centre hospitalier universitaire ; le développement de la greffe hépatique aidera à améliorer le pronostic de cette pathologie,
- Disposer d'un centre de référence national pour chacune des étiologies de l'IHC les plus fréquentes (causes métaboliques, AVB, causes infectieuses....).
- Disposer également d'un centre de référence dans la greffe hépatique qui aidera à sélectionner judicieusement les candidats à la greffe hépatique ; et à définir le moment opportun de cette intervention pour optimiser les chances de survie après greffe.
- Introduire la vaccination contre l'hépatite A dans le programme national d'immunisation, et améliorer les conditions d'assainissement.
- Sensibiliser les cliniciens sur la gravité potentielle de l'hépatite A en particulier dans sa forme fulminante, il faudrait réaliser un TP chez tout enfant atteint d'hépatite A,

des valeurs basses indiquent 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.



Fiche d'exploitation

l'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant

Numéro d'ordre :

1) Identité

Nom et prénom :

Age :

Sexe : M ☐ F ☐

Origine :

Période d'hospitalisation :

Numéro de tel :

2) Motif de consultation :

3) Antécédants

-Personnels :

Grossesse : ☐ suivie ☐ non suivie

Accouchement : ☐ à domicile ☐ médicalisé ☐ VB ☐ VH

Poids de naissance :Kg

Allaitement : ☐ maternel ☐ artificiel

Développement psychomoteur : ☐ bon ☐ mauvais

Vaccination contre l'hépatite B : ☐ oui ☐ non

Prise d'herbe médicinale ou visite Ferraga avant hospitalisation : ☐ oui ☐ non

Si oui laquelle.....:

Prise de paracétamol avant hospitalisation : ☐ oui ☐ non

ATCD pathologiques : ictère: ☐ oui ☐ non

Syndrome hémorragique: ☐ oui ☐ non

Signes neurologiques : ☐ oui ☐ non

Hépatite confirmée: ☐ oui ☐ non

Transfusion: ☐ oui ☐ non

-Familiaux

Consanguinité: ☐ oui ☐ non si oui ☐ 1^{er} degré ☐ 2^{ème} degré

Sérologies TORCH de la mère:

Décès dans la fratrie : ☐ oui ☐ non

Hépatopathie connue : ☐ oui ☐ non si oui à préciser :

Cas similaire dans la famille : ☐ oui ☐ non

4) Signes fonctionnels

Date de début des signes cliniques

Mode de début : ☐ brutal ☐ progressif

Asthénie—apathie : ☐ oui ☐ non

Anorexie : ☐ oui ☐ non

Ictère : ☐ oui ☐ non cholestatique ☐ oui ☐ non

Prurit : ☐ oui ☐ non

Signes hémorragiques ☐ oui ☐ non

signes neurologiques ☐ oui ☐ non

coma hypoglycémique ☐ oui ☐ non

Fièvre : ☐ oui ☐ non

Refus de tétée : ☐ oui ☐ non

Nausées vomissements : ☐ oui ☐ non

Douleur abdominale : ☐ oui ☐ non

Distension abdominale : ☐ oui ☐ non

Autres :

5) signes physiques

-Examen général

Poids :Kg Ds

Taille :cmDs

FR : c/mn

FC : bat/mn

Faciès dysmorphique : ☐ oui ☐ non

Autres malformations :

Syndrome œdémateux : ☐ oui ☐ non

-examen abdominal

Hépatomégalie : ☐ oui ☐ non caractéristiques:

Splénomégalie ☐ oui ☐ non

Circulation veineuse collatérale : ☐ oui ☐ non

Ascite : ☐ oui ☐ non

Masse palpable : ☐ oui ☐ non

-examen cutanéomuqueux : pâleur ☐ oui ☐ non ictère : ☐ oui ☐ non

syndrome hémorragique : ☐ oui ☐ non

-Signes neurologiques : ☐ oui ☐ non

Autres :

6) Examens complémentaires

a) Biologie

Fonction hépatique TP :% albuminémie : g/l Facteur V :

Bilan de cholestase : GGT : UI/L PAL : CT : g/l TG : g/l

bilirubine totale :mg/dl directe : mg/dl indirecte: mg/dl

Bilan de cytolysé : ALAT :UI/L ASAT: UI/L

NFS Hb: g/dl VGM:ft TCMH :PG/L Pq: /mm3 GB:/ mm3

Hématocrite:%

Ferritinémie :ng/ml

VS : CRP :mg/l

LDH :

Bilan d'hémostase: TCA :mn TS : INR:

Protidémie :g/l EPP :

Glycémie :g/l

Sérologies des hépatites virales: A : ☐ positif ☐ négatif ; B: ☐ positif ☐ négatif ;

C : ☐ positif ☐ négatif autres virus à préciser :

Bilan métabolique : cuprémie :mg/l autres à préciser :
Bilan d'auto-immunité : Test de Coombs :
autres à préciser :
Fonction rénale : ☐ normale ☐ anormale
Ammoniémie: μ mol/L
Lactates:mmol/L.
Spot test:
Chromatographie des acides aminés:
Autres :
.....

b) Imagerie

Echographie abdominale :

Taille : ☐ hypertrophie ☐ atrophie ☐ normale

Surface : ☐ homogène ☐ hétérogène

Contours : ☐ réguliers ☐ irréguliers

SMG : ☐ oui ☐ non

ADP : ☐ oui ☐ non

Voies biliaires :

Autres :

FOGD :

Examen ophtalmo :

Radiographie thoracique : ☐ normale ☐ anormale

Radiographie du rachis dorsolombaire : ☐ oui ☐ non

Si oui résultat :

ETT : ☐ oui ☐ non

Si oui résultat :

IRM cérébrale : ☐ oui ☐ non

Si oui résultat :

EEG : ☐ oui ☐ non

Si oui résultat :

c) Biopsie hépatique : ☐ oui ☐ non

Si oui résultat :

.....

Autres :

7) Etiologies

☐ Maladie métabolique

☐ Tyrosinémie

☐ galactosémie

☐ cytopathie mitochondriale

☐ Galactosémie

☐ Hémochromatose périnatale

☐ Intolérance héréditaire au fructose

☐ Déficits du cycle de l'urée

☐ Maladie de Niemann-Pick type C

- ☐ Maladie de Wilson
- ☐ Autres :.....
- ☐ causes infectieuses
 - ☐ Hépatites virales ☐ A ☐ B ☐ C ☐ autres à préciser :
 - ☐ Infection bactérienne à préciser:
 - ☐ Infection parasitaire ☐ LV ☐ autres à préciser :
- ☐ Atrésie des voies biliaires
- ☐ cause génétique à préciser :
- ☐ Cause toxique
- ☐ Hépatite auto immune
- ☐ Pathologie tumorale
- ☐ Pathologie vasculaire
- ☐ causes indéterminées
- ☐ Autres à préciser :.....

8) Traitement

- ☐ Symptomatique
- ☐ Étiologique
- ☐ Greffe hépatique

9) Evolution

.....

.....

RÉSUMÉS

Résumé

L'insuffisance hépatocellulaire constitue une véritable urgence, nécessitant une connaissance parfaite de ses principales causes, surtout celles dont le traitement est urgent. Le but de ce travail est d'étudier les profils épidémiologique, étiologique thérapeutique et évolutif de l'IHC chez l'enfant dans notre contexte.

C'est une étude rétrospective et descriptive à travers une série de soixante et un cas, colligés au sein du service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI sur une durée de cinq ans et sept mois (janvier 2010–juillet 2016).

la moyenne d'âge de nos patients était de 4 ans (1 mois–13 an) ; Le sexe ratio (G /F) était de 1,35 ; dans les ATCD il y avait une consanguinité chez 23 malades (38,3%) , un décès dans la fratrie chez 10 patients (16,4%) ; sur le plan étiologique , les patients ont été répartis sur deux tranches d'âge : ≤ 1 an et ceux dont l'âge était > 1 an ; chez le nouveau né et le nourrisson de moins de 1 an les causes métaboliques ont représenté presque le $\frac{1}{4}$ des cas avec 7 cas (23,3%), il y avait 5 cas d'AVB (16,7%) ; les causes infectieuses 3 cas (10%) ; les causes génétiques également 3 cas (10%) et un cas d'hémopathie maligne ; 11 cas (36,7%) restaient sans diagnostic étiologique . Pour l'enfant plus grand (>1 an) les causes métaboliques représentaient plus que le tiers, elles étaient dominées par la maladie de Wilson 9 cas (29%) ; les causes infectieuses 9 cas (29%) , (dont 8 cas d'HVA soit 26,7%) ; 3 cas d'HAI (9,7%) ; et 6 cas (19,4%) étaient des causes indéterminées. L'évolution fatale avec foie natal était survenue chez 18 malades (30%), 10 patients ont gardé l'IHC (16 %), 16 enfants (23%) ont évolué favorablement, et 3 patients (5%) ont été greffés .

La comparaison de nos résultats aux séries de la littérature a permis de relever des similitudes et des particularités propres à notre contexte.

L'IHC engendre une morbi-mortalité élevée chez l'enfant; pour améliorer la prise en charge de cette pathologie au Maroc, les auteurs recommandent d'améliorer l'accès aux traitements des maladies métaboliques du foie, une vaccination universelle contre l'hépatite A, et le développement de la transplantation hépatique.

Abstract

Pediatric liver failure constitutes a real emergency, necessitating a comprehensive knowledge of its principal causes, especially those which need a critical treatment. The aim of this work is to study the epidemiological, etiological, therapeutic and evolutionary profiles of liver failure in our context.

The authors propose a retrospective and descriptive study about sixty one cases, admitted in the paediatric department at Mohammed VI university hospital for a period of five years and seven months (January 2010–July 2016).

The median age of patients was 4 years (1 month–13 years); The sex ratio (B/G) was 1,35; in the patient's history, consanguinity was present in 23 patients (38.3%), death in siblings was found in 10 patients (16.4%) ; concerning etiologies, the patients were divided into two age groups: ≤ 1 year and those whose age was > 1 year; In infants metabolic causes were the most frequent: 7 cases (23.3%), there were 5 cases of biliary atresia (16.7%); Infectious causes were diagnosed in 3 cases (10%); The genetic causes in 3 cases (10%) and one case of malignant hemopathy ; 11 cases (36.7%) remained without diagnosis. For children > 1 year, the main causes of liver failure were: metabolic causes that accounted for more than 1/3 , they were dominated by Wilson's disease: 9 cases (29%); Infectious causes 9 cases (29%): (including 8 cases of hepatitis A : 26.7%) ; 3 cases of autoimmune hepatitis (9.7%); and 6 cases (19.4%) remained without a diagnosis. death with native liver occurred in 18 patients (30%), 10 patients retained liver failure (16%), 16 children (23%) developed favorably, and 3 patients (5%) were transplanted.

The comparison of our results with the series of the literature revealed similarities and particularities specific to our context.

Pediatric liver failure causes a high morbidity and mortality; to improve the management of this pathology in our context, the authors recommend a better access to treatments of metabolic liver diseases, a universal hepatitis A vaccination, and the development of liver transplantation.

ملخص

يشكل قصور الكبد عند الطفل حالة طارئة وخطيرة، تتطلب معرفة جيدة لأسبابه الرئيسية، خاصة تلك التي تحتاج إلى تدخل عاجل. يهدف هذا العمل إلى دراسة وبائية قصور الكبد عند الطفل، أسبابه، علاجه، وتطوره في سياقنا.

يقترح المؤلفون دراسة استعادية وصفية حول 61 حالة، أنجزت في قسم طب الأطفال في المستشفى الجامعي محمد السادس لمدة خمس سنوات وسبعة أشهر (يناير 2010-يوليوز 2016).

كان متوسط عمر المرضى هو 4 سنوات (شهر - 13 سنة) نسبة الذكور هي 57,4% ، نسبة الإناث هي 42,6%، في سوابق المريض سجلنا زواج الأقارب عند آباء 23 مريض (38.3%)، موت أحد الإخوة عند 10 مريض (16.4%)؛ أثناء دراسة أسباب فشل الكبد عند الطفل، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين عمريتين: أصغر من سنة وأكبر من سنة؛ عند الرضع وحديثي الولادة كانت الأمراض الاستقلابية هي الأكثر شيوعاً: 7 حالات (23.3%)، سجلنا 5 حالات رتق القناة الصفراوية (16.7%)؛ تم تشخيص الأمراض التعفنفة عند 3 حالات (10%) ؛ و الأسباب الوراثية عند 3 حالات (10%)، كانت هناك حالة سرطان دم واحدة . بقي 11 مريضاً (36.7%) دون تشخيص. بالنسبة للأطفال الذين يفوق عمرهم سنة، كانت الأسباب الرئيسية لفشل الكبد هي : الأمراض الاستقلابية (11 حالة) خاصة داء ويلسون: 9 حالات (29%) ؛ الأمراض التعفنفة 9 حالات (29%) (بما في ذلك 8 حالات التهاب الكبد الفيروسي أ)؛ 3 حالات من الأسباب المناعية الذاتية (9.7%)؛ أسباب أخرى: حالتين؛ و 6 حالات (19.4%) بقيت دون تشخيص. حدثت الوفاة عند 18 مريضاً (30%) ، 10 مريض لم يشفوا من فشل الكبد (16%)، سجلنا تحسناً صحياً عند 16 طفل (23%) ، و تم زرع الكبد عند 3 مريض (5%).

مناقشة نتائج دراستنا أبانت عن وجود نقط تشابه وأوجه اختلاف خاصة بسياقنا.

يؤدي قصور الكبد عند الطفل إلى نسبة عالية من المرض والوفاة؛ للتخفيف من حدة مصير هذا المرض الخطير في المغرب ، يقترح المؤلفون تسهيل الولوج لأدوية الأمراض الاستقلابية، وتلقيح جميع الأطفال ضد التهاب الكبد أ، وتطوير زراعة الكبد.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Devictor D, Paradis K, Gauthier M.**
Insuffisance hépatique grave.
Reanimation pediatrique;1994;13:271–290.
2. **Bernuau J.**
Insuffisance hepatocellulaire aigue grave.
Societe de reanimation de langue francaise, Reanimation et medecine d'urgence.
Paris:Expansion scientifique francaise;1987:349–69.
3. **F Lacaille ,A Lachaux .**
Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.
Progrès en pédiatrie ,France.2010:114–132.
4. **Boudjema K ,Odeh M, Wolf P, Jeak D, Cinqlabr J.**
Technique de la transplantation hépatique.
Techniques chirurgicales appareil digestif 1993;p:352–363 .
5. **Brissot P.**
Insuffisance hépatocellulaire.
Les grands syndromes. Chap 6:57–62.
6. **Joly A, Guillou Y, Tanguy M, Mallédant Y.**
Insuffisance hépatique aigue.
Conférences d'actualisation 1997;p:555–73.
7. **Takahashi H, Koehler R, Brusilow SW, Traystma RJ.**
Inhibition of brain glutamine accumulation prevents cerebral edema in hyperammonemic rats.
Am J Physiol.1991:825–9.
8. **Cordoba J, Gottstein J, Blei A.**
Glutamine myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat. Implications for ammonia-induced brain edema.
Hepatology,1996;24:919–23.
9. **Oppong K, Bartlett K, Record C, Al Mardini H. Synaptosomal.**
Glutamate transport in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in the rat.
Hepatology 1995;22:553–8.
10. **Basile A, Hughes R, Harrison P, Murata Y, Pannell L, Jones E et al.**
Elevated brain concentrations of 1, 4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure.
N Engl J Med 1991;325:473–78.

11. **Devictor D, Tahiri C, Lanchier C, Navelet Y, Durand P, Rousset A.**
Flumazenil in the treatment of hepatic encephalopathy in children with fulminant liver failure.
Intensive Care Med 1995;2:253–6.
12. **Ng, Vicky L.; Li, Ruosha; Loomes, Kathleen M.; Leonis, Mike A.; Rudnick, David A.; Belle, Steven H.; Squires, Robert H.**
For the Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALFSG) Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group .
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: September 2016;p 357–364.
13. **Sanchez MC ,d'Agostino DE.**
Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis.
J Pediatr Gastroenterol Nutr.2012;54(2):193–6.
14. **Lee, W Seah; McKiernan, P Kelly, D Anne†.**
Etiology, Outcome and Prognostic Indicators of Childhood Fulminant Hepatic Failure in the United Kingdom.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: May 2005;p 575–581.
15. **Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ.**
Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial PELD scores.
John Wiley & Sons A/S. Pediatric Transplantation 2013;17:362–368.
16. **Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dechêne A, Gerner P, Lainka E, Hoyer PF, Feldstein AE, Canbay A.**
Etiology outcome and prognostic factors of childhood Acute liver failure in a german single center.
Anals of hepatology pubmed 2015;14(5):722–8.
17. **Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, Del Fresno-Valencia MR, Germán-Díaz M, Urruzuno P, Medina E, Manzanares J.**
Acute Liver Failure: Outcome and Value of Pediatric End-Stage Liver Disease Score in Pediatric Cases.
Pediatr Emerg Care. 2016 Sep 30.Pubmed.
18. **Leonard JW, Morris AM.**
Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth.
Acta pediatr 2006;95:6–14.

19. **Lee WS,Sokol RJ.**
mitochondrial hepatopathies: advance in genetics and pathogenesis.
Hepatology2007;45:1555–5.
20. **Spinazzola A,Invernizzi F, Carrara F, Lamantea E, Donati A , Dirocco M et al.**
clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes.
J inherit metab dis 2009; 32:143–58.
21. **Whittington PF.**
Fetal and infantile hemochromatosis.
Hepatology 2006;;654–60.
22. **Whittington PF,Hibbard JU.**
high–dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal hemochromatosis.
Lancet2004;364:1690–8.
23. **Grabhorn E,Richter A, Burdelski M,Rogiers X,Gansschow R.**
Neonatal hemochromatosis:long–term experience with favorable outcome.
Pediatrics 2006;118:2060–5.
24. **Grabhorn E,Richter A,Fischer L,Ganshow .**
Emergency liver transplantation in neonates with acute liver failure:long–term follow–up.
Transplantation 2008;86:932–6.
25. **Heffron T,Pillen T,Welch D,Hagedorn P et al.**
Medical and surgical treatement of neonatal hemochromatosis:single center experience.
Pediatr transplant 2007;11;374–8.
26. **RodriguesF,Kallas M,Nash R,Cheese manP,D’AntigaL,RelaM et al.**
neonatal hemochromatosis –Medical treatement versus transplantation: the king’s
experience.
Liver transplantation 2005;11:1417–24.
27. **Whintington PF,KellyS.**
outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved is by
treatement with high–dose intravenous immunoglubilin.
Pediatrics 2008 ;121:1615–21.
28. **Masurel–Paulet A,Poggi–Bach J,Rolland MO,Bernand O,Guffon N,Dbbelaere D et al.**
NTBC treatement in tyrossinemia type I : long–term outcome in French patients.
J Inherit Metab Dis 2008;31:81–7.

29. **Bosh AM.**
Classical galactosemia revisited.
J inherit Metab Dis 2006;29:516–25.
30. **Hansen K, Horslen S.**
Metabolic liver disease in children.
Liver transplantation 2008;14:391–411.
31. **Mustafa A, Clarke JT.**
Ornithine transcarbamoylase deficiency presenting with acute liver failure.
J inherit metab disease 2006;29:586.
32. **De Lonally P, Valayanopoulos V, Dupre T, Vuillaumier Barrot S et al.**
Anomalies congénitales de la glycosylation.
Arch de pediatri 2008;15:602–5.
33. **Freeze HH.**
Congenital disorders of glycosylation .
CDG-I, CDG-II, and beyond. curr mol med 2007;7:389–96.
34. **Rodrigues AF, Gray RG, Preece MA, Brown, RG, Preece MA, Brown R et al.**
The usefulness of bone marrow aspiration in the diagnosis of Niemann–Pick type C in infantile liver disease.
Arch dis child 2006;91:841–4.
35. **Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR et al.**
Niemann–Pick disease type C in neonatal cholestases at a North American Center.
JPGN 2002;35:44–50.
36. **Valayanopoulos V, Verhoeven NM, Mention K, Salomons GS, Sommelet D, Gonzales M et al.**
Transaldolase deficiency : a new cause of hydrops fetalis and neonatal multi-organ disease.
J pediatri 2006;149:713–7. 10–17.
37. **Gosalakkal JA, Kamoji V.**
Reyes syndrome and Reye Like syndrome.
Pediatr Neurol 2008;39:198–200.
38. **Enright AM, Prober CG.**
Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention.
Semin neonatal 2002;7:283–91.

39. **Verma A,Dhawan A,Zuckerman M,Hadzic N and al.**
Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I.
J pediatri Gastroenterol Nutr 2006;42:282–6.
40. **[Abzug MJ].**
Presentation,diagnosis,and management of enterovirus infections in neonates.
Pediatr drugs. 2004;61:1–10.
41. **Wallot MA,**
Acute liver failure associated with coxsackie virus B2 infection in a neonate.
Eur j pediatri 2004;163:116–7.
42. **Mcclean P,Davison SM.**
Neonatal liver failure.
Semin neonatal 2003;393–401.
43. **Chakraborty R,Luck S,**
Syphilis is on the increase:the applications for child health.
Arch Dis Child 2008;93:105–9.
44. **Samuel D., Bismuth H.**
Indications et résultats de la transplantation hépatique .
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Foie–Pancréas 1996;p:355–370.
45. **A.Mouad.**
Actualités chirurgicales dans la transplantation hépatique chez l'enfant : revue de séries de littérature.
thèse soutenue en 2013;thèse N°22 /13 Rabat.
46. **Janka GE.**
Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Eur J Pediatr 2007;166:95–109.
47. **Janka GE.**
Hemophagocytic syndromes.
Blood Rev 2007;21:245–53.
48. **Ketano H,Cohen JL.**
Perforin and lymphohistiocytic proliferative disorders.Br J.
Haematol 2005;128;739–50.

49. **Bensal S,Dhawan A.**
Acute liver failure.indian.
j pediatr 2006;73:931–4.
50. **Lee LA.**
Neonatal lupus clinical features and management.
Pediatr drugs 2004;6:71–8.
51. **Lewis MS, keicher S,**
Hepatic involvement in congenital acute megacaryoblastic leukemia: a case report with emphasis on the liver pathology findings.
pediat dev pathol2008;11:55–8.
52. **Michael R. Narkewicz, MD Dominic Dell Olio, MD, Saul J. Karpen, MD, PhD, Karen F. Murray, MD, Kathy Schwarz, MDe Nada Yazigi, MDf, Song Zhang, MS, Steven H. Belle, PhD, MSchHygg, Robert H. Squires, MD,**
Pattern of diagnostic evaluation of the causes of pediatric acute liver failure an opportunity for quality improvement ,
the journal of pediatrics, Volume 155, Issue 6, December 2009; Pages 801–806.e1.
53. **Philippe Durand, Dominique Debray, Romain Mandel, Catherine Baujard,Sophie Branchereau, Frédéric Gauthier, Emmanuel. Jacquemin, and Denis Devictor,**
Acute liver failure in infancy: A 14–year experience of a pediatric liver transplantation center.
JOURNAL OF PEDIATRICS 2001;139:871–6.
54. **Robert H. Squires, Jr, ., Benjamin L. Shneider, ., John Bucuvalas, Estella Alonso, Ronald J. Sokol, Michael R. Narkewicz, Anil Dhawan, Philip Rosenthal, , Norberto Rodriguez–Baez, Karen F. Murray, Simon Horslen, Martin G. Martin, , M. James Lopez, , Humberto Soriano, , Brendan M. McGuire, Maureen M. Jonas, Nada Yazigi, Ross W. Shepherd, Kathleen Schwarz, Steven Lobritto, Daniel W. Thomas, Joel E. Lavine, Saul Karpen, Vicky Ng, Deirdre Kelly, Nancy Simonds, R.N., and Linda S. Hynan.**
Acute Liver Failure in Children: The First 348 Patients in The Pediatric Acute Liver Failure Study Group.
J Pediatr. 2006 May;148(5):652–658.
55. **R.Bitars MB MRCPCH , R Thwaites MB MRCPCH , S.Davison, MB MRCPCH , SR MD MRCPCH , P McClean, MD. FRCPCH .**
Liver failure in early infancy: etiology, presentation and outcome.
JPGN march,2016;p:70–75.

56. **BabaKhoya A.**
MALADIE DE WILSON THESE soutenue en 2009« Expérience du service de pédiatrie au
CHU Hassan II Fès entre 1ER°Mai 2003–30Novembre 2008 ».
Thèse N°154 /08 Fès
57. **Alam S, Lal BB, Sood V, Rawat D,**
Pediatric Acute-on-Chronic Liver Failure in a Specialized Liver Unit: Prevalence, Profile,
Outcome, and Predictive Factors.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.Publié October 1, 2016. Volume 63, Numéro 4; Pages 400–5 .
58. **VAN DAMME P., BANATVALAJ., FAY O. AND AL.**
Hepatitis A booster vaccination: is there a need?
The lancet 2003, 362: 1065–71.
59. **M.Bouskraoui, M Bourrouss,M Amine,**
Prévalence des anticorps de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech.
Science direct 2009, Pages S132–S136.
60. **Shah U, Habib Z, Kleinman RE.**
Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country.
Pediatrics pubmed 2000;105(2):436–438.
61. **Dhawan A,Mieli Vergani A,**
Acute liver failure in neonates.
early hum dev 2005;81:1005–10.
62. **McCleanP,Davison SM .**
Neonatal liver failure.
Semin neonatal 2003;8 393– 401.
63. **F Lacaille , A Lachaux .**
Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.
Progrès en pédiatrie ,France.2010;chap Transplantationn hépatique p:321–325.
64. **Leagman P, Vignaux O., Perret B., Clément A., Bonnin A.**
Imagerie de la transplantation hépatique.
Radiologie et imagerie médicale : abdominale digestive. 1999;p:530–544 .
65. **Demetric AJ. Jaff R., Rahsey G.**
Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver
transplantation across ABO blood group barriers.
Am j pathol.1988;p:489–502.

66. **Oh Seak Hee; Kim, Kyung Mo; Kim, Dae Yeon; Kim, Young*; Song, Seung Min*; Lee, Yeoun Joo*; Park, Seong-Jong, Yoon, Chong Hyun; Ko, Gi-Young§; Sung, Kyu-Bo§; Hwang, Gyu-Sam||; Choi, Kyu-Taek||; Yu, Eunsil¶; Song, Gi-Won#; Ha, Tae-Yong#; Moon, Deok-Bog,Ahn, Chul-Soo; Kim, Ki-Hun; Hwang, Shin; Park, Kwang-Min; Lee, Young-Joo; Lee, Sung-Gyu.**
Improved Outcomes in Liver Transplantation in Children With Acute Liver Failure.
Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition:January 2014;p 68-73.
67. **Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G.**
Approaches to liver failure in children.
Pediatr Transplant. 2004;8:584-588.
68. **César E. Silverio MD, Chleo Y. Smithen-Romany MD, Norma I. Hondal MD, Hetzel O. Díaz MD, Marlen I. Castellanos MD PhD, Oramis Sosa MD.**
Acute liver failure in Cuban children.
MEDICC Review January 2015;Vol 17, No 1 » Original Research.
69. **Pan Zhao, Chun-Ya Wang,Wei-Wei Liu, Xi Wang, Li-Ming Yu and Yan-Rong Sun ,**
Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int.Vol 13,No 3 ,2014;availabe at www.hbpdint.com.
70. **Dominique Debray , Olivier Bernard , Frédéric Gauthier**
Transplantation hépatique chez l'enfant,
Science direct, La Presse Médicale, Transplantation hépatique Volume 38, Issue 9,2009;P 1299-1306.
71. **Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, Maggard M, Swenson K, Seu P, Vargas J, Martin M, Ament M, Brill J, Harrison R, Busuttil RW.**
An analysis of 569 transplants.
Ann Surg liver transplantation pubmed 1998;228:411-420.
72. **CE Broelsch, P F Whittington, J C Emond, T G Heffron, J R Thistlethwaite, L Stevens, J Piper, S H Whittington, and J L Lichtor .**
Liver transplantation in children from living related donors.
Surgical techniques and results. Ann Surg.1991;214(4):428-439.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقتل.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني،

وأكون اختاً لكل زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

فشل الكبد عند الطفل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 09 / 01 / 2017

من طرف

الآنسة ماجدولين كمال

المزودة في 17 فبراير 1990 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فشل الكبد - قصور الكبد - أمراض الكبد - أسباب - الكبد - الطفل.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

ع. بورهوات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

م. بروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

غ. ضريس

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

ز. سملاني

أستاذة مبرزة في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي

السيد

السيدة

السيد

السيدة

السيدة