

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1994

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 121408 6

THESE N°

10611

**LES HEPATITES FULMINANTES
CHEZ L'ENFANT
A propos de 5 observations**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 11 Février 1994

par

VESVAL Marie-Laure

née le 11 Janvier 1967 à Saint-Quentin (Aisne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BOULESTEIX	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BOUQUIER	JUGE
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU	JUGE

ex: 3

2.12:

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1994

THESE N° 106

**LES HEPATITES FULMINANTES
CHEZ L'ENFANT
A propos de 5 observations**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 11 Février 1994

par

VESVAL Marie-Laure

née le 11 Janvier 1967 à Saint-Quentin (Aisne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BOULESTEIX	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BOUQUIER	JUGE
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA

Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* Professeurs des Universités

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENDAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire

HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BOULESTEIX

Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté de diriger notre travail et d'y apporter toute votre expérience et votre compétence, et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Nous avons eu l'honneur de vous cotoyer dans votre service et nous tenons à vous remercier de tout ce que nous avons appris à votre contact.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER

Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Nous avons su apprécier lors de nos études la qualité de votre enseignement ainsi que votre extrême gentillesse et c'est un grand plaisir pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.

Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR

Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU

Hépatogastro-entérologie

Praticien hospitalier

Vous nous avez toujours témoigné de la sympathie et nous sommes heureux de vous voir juger ce travail.

A ma Mère, pour sa présence et son soutien tout au long
de mes études et dans la vie.

A Nina et Emmanuel.

P L A N

I N T R O D U C T I O N

H I S T O R I Q U E

O B S E R V A T I O N S

D O N N E E S de la L I T T E R A T U R E

C O N D U I T E à T E N I R en U R G E N C E

INTRODUCTION

Une hépatite fulminante ou subfulminante est une hépatite aiguë dont le taux de prothrombine a diminué au-dessous de 50 % de la normale et qui est compliquée d'encéphalopathie hépatique.

C'est une affection très rare, moins de 0,1 % des hépatites aiguës.

Chez l'enfant, les hépatites virales représentent plus de 50 % des causes d'insuffisances hépatiques aiguës graves, les autres étiologies étant dominées par les insuffisances hépatiques d'origine métabolique et d'origine toxique.

Les hépatites aiguës graves de l'enfant évoluent spontanément vers la mort dans 60 à 80 % des cas. La transplantation hépatique est venue bouleverser cette évolution, et actuellement on peut espérer guérir la majorité des malades. Aussi, dès le diagnostic posé, ces enfants doivent être orientés vers un centre de transplantation, afin de conduire le traitement symptomatique, établir le pronostic et définir collégalement le moment de la transplantation. Le risque est double : opérer trop tôt alors qu'existe encore une chance de récupération spontanée des fonctions hépatiques, ou à l'inverse opérer trop tard alors qu'il n'existe plus aucun espoir de récupération neurologique.

HISTORIQUE

Du début des années 50 à la fin des années 70, de nombreuses tentatives thérapeutiques ont été proposées pour guérir les maladies s'accompagnant d'IHC aiguë grave. On citera par ordre alphabétique (28) :

- l'assistance extra-corporelle par perfusion de foie isolé
- la circulation croisée
- les "coenzymes" (selon Thölen - perfusion de coenzyme A)
- la corticothérapie
- la dialyse extra-corporelle par rein artificiel, la dialyse péritonéale, l'hémoperfusion sur colonne de charbon
- les exsanguino-transfusions itératives
- l'exsanguino-transfusion suivie de l'injection d'Ac de l'hépatite B
- l'héparinothérapie
- l'injection simultanée d'insuline et de glucagon
- le lavage corporel total
- la L - dopa
- l'oxygénothérapie hyperbare
- la plasmaphérèse
- la transplantation hépatique hétérotopique
- l'uridine et/ou la cytidine

Aucun de ces traitements n'a fait la preuve de son efficacité (4, 20, 28).

Mais, pendant la même période, se développait une nouvelle technique qui allait bouleverser la prise en charge des malades atteints d'IHC aiguë grave : La Transplantation Hépatique (32).

Début des années 50 : des TH sont effectuées avec succès chez le chien et le porc.

Mars 1963 : 1ère transplantation orthotopique de foie chez l'Homme, par STARZL (Université du Colorado). Elle est réalisée chez un enfant de 3 ans présentant une atrésie des voies biliaires. L'enfant n'a pas survécu.

1967 : 1ère TH réussie. Elle a lieu chez une fillette de 18 mois porteuse d'un carcinome hépato-cellulaire. Elle a survécu 13 mois avant de décéder d'une récurrence de la tumeur.

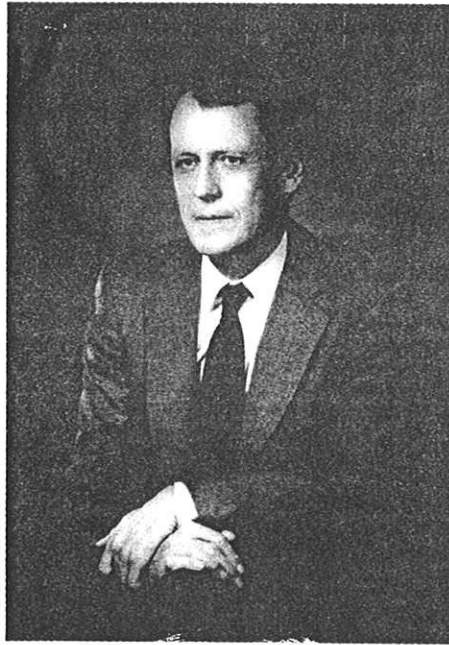
1967 à 1980 : Environ 20 patients par an bénéficient d'une TH, la plupart par STARZL à Pittsburgh et CALNE à Londres. La TH de l'enfant n'est alors pratiquée qu'aux USA.

1980 : Introduction de la CYCLOSPORINE --) Nette amélioration des taux de survie --) multiplication des centres de transplantation hépatique dans le monde.

1987 : 1ères greffes de foie réduit par BROELSCH & coll. (expérience portant sur 8 enfants)

31 Décembre 1987 : Le Registre Européen de Transplantation du foie fait état de 289 greffes réalisées chez 254 enfants de moins de 15 ans. Ceci dans 19 centres différents (dont 6 en France) (23).

1993 : Jusqu'à ce jour, la TH n'a cessé d'évoluer. Demain, ses indications seront différentes (moins d'hépatites virales grâce à la vaccination), de nouveaux immunosuppresseurs seront utilisés comme le FK506, l'OKT3 (orthoclone) ou les Ac monoclonaux CD4 et le greffon sera peut-être prélevé sur un donneur vivant voire sur une autre espèce animale...



Thomas E. STARZL

OBSERVATIONS

Présentation & Commentaires

OBSERVATION N° 1

Thérèse F...., 2 ans 10 mois, est entrée dans le service de Pédiatrie (CHU de Limoges), le 13.04.93 pour troubles neurologiques, ictère et hépatomégalie.

ANTECEDENTS :

- Bronchite asthmatiforme à l'âge de 20 mois.
- 2 épisodes d'urticaire en septembre 92 et mars 93.
- Vaccination : DTCP à jour.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Séjour au Portugal en mars 93.

Le 29.03.93, constatations de selles décolorées associées à des urines foncées.

Le 01.04.93, apparition d'un ictère cutanéomuqueux fébrile. L'enfant est hospitalisée à Périgueux.

Le 08.04.93, persistance de l'ictère avec hépatomégalie (débord hépatique de 5 cm). L'enfant est adressée en consultation au CHU de Limoges pour avis et un bilan sanguin est effectué. Il montrera : 8 000 GB (76 % de PN), 11g/dl Hb, 255 000 PS; TP 48 %, facteurs II 35 %, V 67 %, VII + X 30 % ; TGO 3 415, TGP 2 205, Bilirubine totale 331 - directe 229. Entre-temps, Thérèse est rentrée à son domicile.

Le 13.04.93, l'enfant est hospitalisée dans le service pour asthénie majeure associée à des phases de prostration et d'agitation.

EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :

Pas de fièvre. Poids : 15kg.

L'enfant présente un ictère, une hépatomégalie sans splénomégalie.

L'examen cardio-pulmonaire est normal. Sur le plan neurologique, alternance de phases d'agitation et de prostration ; pas de déficit moteur, ROT vifs, symétriques, pas de Babinski, pupilles en mydriase bilatérale, réactives. Score de Glasgow à 13/15.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologie : TP 12 %, facteurs II 14 %, V 34 %, VII + X 12 %, TGO 855, TGP 2139, Bilirubine totale 279.

EEG : tracé de souffrance majeure, diffuse, permanente, compatible avec un état d'encéphalopathie très grave, stade III.

Echographie abdominale : foie augmenté de taille, d'échostructure homogène.

EVOLUTION :

Le 13.04.93 : Devant le tableau clinique et biologique, Thérèse est transférée le jour-même dans le service de Réanimation - CHU de Bicêtre.

Les sérologies (HIV 1 et 2, HAV, HBV, HCV, CMV, adénovirus, mycoplasme, EBV, HSV) sont négatives. Paracétamolémie négative.

Aggravation neurologique progressive avec coma clinique et tracé EEG stade IV.

Le 14.04.93 : Décision de transplantation hépatique. Inscription en super-urgence.

Soirée : Transplantation hépatique.

Donneur:enfant de sexe masculin, âgé de 6 ans, A +, CMV-, décédé de thrombophlébite, compliquant une hémorragie méningée sur méningite à pneumocoque.

Receveur : A +, CMV-

Intervention chirurgicale : foie réduit au lobe gauche. Les suites opératoires sont simples avec un bon fonctionnement du greffon et des contrôles échographiques satisfaisants.

Au plan neurologique, l'enfant récupère rapidement un état clinique parfait avec normalisation des EEG.

Au plan respiratoire, l'extubation est effectuée à J2, bien tolérée, mais il persiste une oxygène-dépendance liée à un épanchement pleural droit.

A noter, une HTA traitée par LOXEN, probablement en rapport avec l'immunosuppression.

Le 19.04.93 (J5) : L'enfant est transférée dans le service d'hépatologie - CHU de Bicêtre.

Le 27.04.93 (J13) : Altération du bilan hépatique.

Une PBH met en évidence des lésions de rejet aigu.

Un traitement par shot de SOLUMEDROL est débuté, permettant une amélioration incomplète du bilan.

Le 10.05.93 (J26) : Devant une nouvelle altération du bilan hépatique, une nouvelle PBH est réalisée, mettant en évidence des lésions de rejet aggravées par rapport à la précédente biopsie. Les corticoïdes sont augmentés à 2mg/kg et l'IMUREL est introduit à 1mg/kg.

Le 25.05.93 (J41) : Devant l'aggravation du bilan hépatique et une majoration de l'ascite, l'IMUREL et la CYCLOSPORINE sont arrêtés, et un traitement par FK 506 est débuté qui permettra une évolution favorable.

Le 23.06.93 (J70) : Thérèse sort du CHU.

L'examen anatomopathologique du foie n'a pas apporté d'élément d'orientation, et l'enquête étiologique de cette IHC aiguë grave reste négative.

COMMENTAIRES

Hépatite fulminante d'origine indéterminée traitée par transplantation hépatique.

L'élément majeur de cette observation est la Transplantation hépatique qui a permis de sauver une enfant qui, il y a encore quelques années, serait décédée inéluctablement.

Quelques points méritent d'être soulignés :

- Délai d'obtention du greffon :

Entre le moment où l'enfant a été inscrite sur la liste de "super-urgence" de France-transplant et l'obtention du greffon, il s'est écoulé moins de 12h. Il s'agissait de plus d'un greffon provenant d'un donneur enfant iso-groupe et iso-CMV.

- Préparation du greffon : réduction du volume hépatique :

Compte-tenu des différences de poids et taille entre le donneur et le receveur, il a fallu réaliser une hépatectomie droite emportant les segments V, VI, VII et VIII (conservation du lobe de Spiegel), puis un traitement de la tranche de section (tissuocol, collagène, treillis de vicryl) avant d'implanter le greffon.

- Transplantation hépatique :

Pendant 6h, une équipe médicale a mis toutes ses compétences à remplacer le foie détruit de l'enfant par celui du donneur, et rendre ainsi la vie.

L'évolution a été relativement simple. Dans les suites opératoires immédiates, l'enfant n'a présenté comme complication, qu'une HTA modérée, probablement en rapport avec l'immunosuppression et ayant nécessité le recours aux inhibiteurs calciques.

Plus tard, à partir de J13, sont apparues des manifestations de rejet. Devant l'inefficacité de la ciclosporine, des corticoïdes et de l'IMUREL, l'enfant a été mise sous FK 506. Il s'agit d'un nouvel immunosuppresseur plus puissant, non encore commercialisé en France. Grâce à ce médicament, associé à de petites doses de corticoïdes, le rejet a pu être contrôlé.

Un autre élément important de cette observation est l'étiologie restée indéterminée.

En matière de virologie, les sérologies : HAV, HBV, HCV, HIV, HSV, CMV, EBV, adénovirus, mycoplasme sont revenues négatives, ainsi qu'une sérologie de la leptospirose (le chien de la famille ayant été malade 4 mois auparavant).

Pas de notion de prise de toxique. Paracétamolémie négative.

Pas de maladie hématologique.

Bilan auto-immun (FAN, Ac anti-mitochondries, Ac anti-réticulum endoplasmique, Ac anti-cytosol, Ac anti-muscle lisse) négatif.

Le dosage des acides-aminés sanguins a montré une augmentation de la concentration de certains acides-aminés, mais liée à l'importante cytolysé hépatique.

Les constatations per-opératoires ont été surprenantes par l'existence d'une circulation veineuse collatérale, pouvant faire supposer qu'il exis-

tait peut-être une hépatopathie méconnue ayant alors récemment décompensé.

L'examen anatomo-pathologique du foie a montré une dislocation architecturale avec nécrose prédominant dans la région centro et médio-lobulaire, associée à une infiltration inflammatoire diffuse, mononucléée.

Pas d'argument pour une hémochromatose, une tyrosinémie, une hépatite à CMV ou herpétique.

On pouvait discuter une hépatite auto-immune car l'infiltrat inflammatoire était assez important, une hépatite virale A, un adénovirus, une hépatite médicamenteuse essentiellement cytolytique. Hypothèses infirmées par les données biologiques.

L'arbre biliaire était strictement normal.

Quant à la maladie de Wilson, il n'y a pas eu de dosage du cuivre sanguin et urinaire, ni de la céruloplasmine, mais ce diagnostic est peu probable (jeune âge, pas d'anémie, pas d'insuffisance rénale, aspect anatomopathologique non évocateur).

Le diagnostic étiologique reste donc totalement inconnu...

OBSERVATION N° 2

Hayrettin T..., 6 ans 1/2, est admis dans le service de Pédiatrie -
CHU de Limoges, le 21.08.89 pour ictère fébrile.

ANTECEDENTS :

Origine turque.

Polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée en 10.87, traitée initialement
par aspirine jusqu'en 04.88, puis par corticothérapie qui sera progressivement
diminuée puis arrêtée en 12.88.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Vacances en Turquie de début juin jusqu'à fin juillet 89.

Le 06.08.89 : angine traitée par JOSACINE et aspirine.

Le 13.08.89 : hospitalisé à Bourgneuf pour fièvre à 40°, qui sera
traitée par AUGMENTIN et aspirine.

Le 14.08.89 : ictère cholestatique.

Le 17.08.89 : hospitalisation de 24h au CHU pour un bilan rapide qui
révèle l'existence d'une hépatite (TGO 987, TGP 913, Phosphatases alcalines 728,
γGT 230, Bilirubine totale 100 umol/l ; TP 45 %, facteurs II 34 %, V 100 %, VII + X 26 %, fibrinogène 3, 19g/l). L'enfant retourne à Bourgneuf, mais est
réhospitalisé au CHU le 21.08 devant la reprise d'une fièvre à 40°.

EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :

P : 22 kg

T : 1m15

Température : 37°8

L'enfant présente un ictère cutanéomuqueux, une hépatomégalie à 12 cm, un pôle de rate et une circulation collatérale d'hypertension portale. Il n'y a pas de signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire. L'hémodynamique est bonne, l'examen neurologique est normal.

BILAN PARACLINIQUE ET EVOLUTION :

Après une augmentation initiale des transaminases (TGO 4 000, TGP 2 820), on assiste à une dégradation progressive des fonctions hépato-cellulaires avec diminution progressive des transaminases, altération de l'hémostase (le 06.09 : TP 22 %, facteurs II 22 %, V 33 %, VII + X 15 %, fibrinogène 0,95g/l) et augmentation de l'ammoniémie (le 07.09 : 110 umol/l).

Ces altérations biologiques s'accompagnent d'une détérioration de l'état neurologique avec altération progressive de la conscience. L'EEG du 06.09 montre des ondes lentes Δ , diffuses (classe 4) en faveur d'une encéphalopathie hépatique.

Toutefois l'hépatomégalie décrite initialement, ne régressera absolument pas lors de l'aggravation des fonctions hépato-cellulaires. Mais il apparaît une ascite de moyenne abondance à partir du 05.09.

Sur le plan étiologique, les sérologies d'hépatite virale A et de parvovirus sont positives avec présence d'IgM (sérologies : chlamydia, EBV, typhoïde, leptospirose et goutte épaisse négatives). On retrouve des IgG anti-CMV et anti-herpès sans IgM.

Le 08.09.89, l'enfant est transféré dans le service de Réanimation - CHU de Bicêtre, pour encéphalopathie hépatique en rapport avec une IHC due à une HEPATITE A.

A son arrivée, les troubles de la conscience paraissent s'aggraver ; l'enfant est très agité, absent, ne répondant pas à l'appel de son nom, les yeux

grands ouverts en permanence et présentant un syndrome pyramidal. L'EEG est compatible avec une encéphalopathie hépatique stade II, III. Le scanner cérébral est normal.

L'enfant est alors sédaté, intubé et ventilé.

Une hémorragie digestive survient dans les heures suivantes, sans troubles hémodynamiques. Une fibroscopie oesogastrique réalisée le 11.09 montrera qu'il s'agissait d'un ulcère de stress pré-pylorique.

Du 08 au 10.09.89 : les fonctions hépatiques se stabilisent.

Le 10.09.89 : A partir de ce jour, spontanément, le bilan s'améliore. (L'ammoniémie restera longtemps élevée, à 130 le 14.09).

Parallèlement est notée une amélioration clinique avec récupération de la vigilance tout à fait correcte le 12.09, date à laquelle l'enfant est extubé.

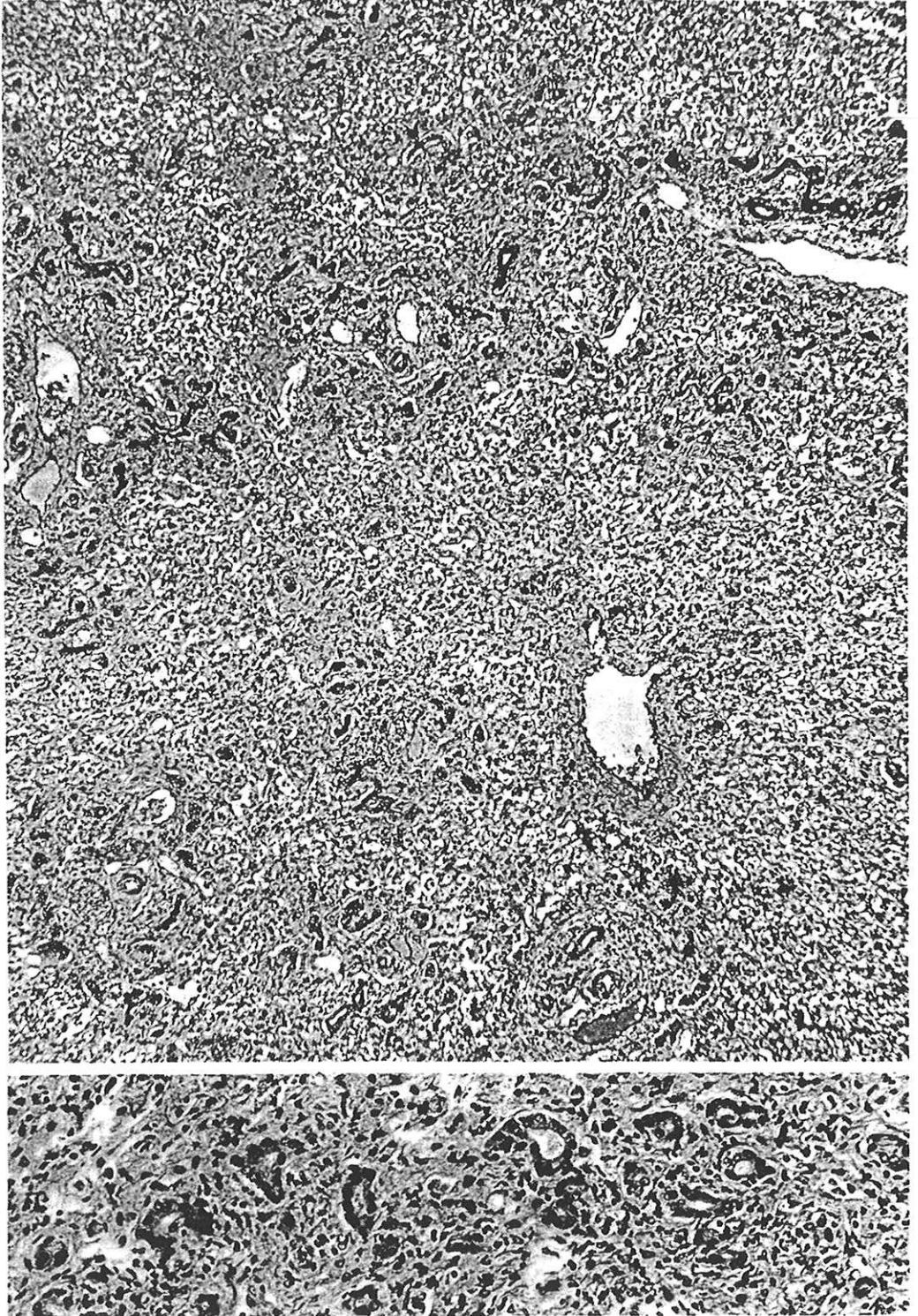
Une biopsie hépatique, effectuée le 10.09 montre des signes histologiques en faveur d'une hépatite virale ou peut-être d'un processus auto-immun.

Le 14.09.89 : l'enfant est transféré dans le service d'hépatologie.

Poursuite de l'évolution favorable (le 19.09 : TP 61 %, facteurs II 50 %, V 100 %, VII + X 52 %, fibrinogène 1,45g/l et le 21.09 : TGO 115, TGP 100). L'examen neurologique se normalise alors que l'ictère persistera quelques temps.

Le 22.09.89 : L'enfant est de retour à Limoges.

N.B. : Il a été revu régulièrement dans le service jusqu'en octobre 90 et n'a présenté aucun problème durant cette période.



- Hépatite fulminante. (Foie, trichrome, x 50) (autopsie).
6 ans. Nécrose massive au sixième jour de l'évolution ; les rares hépatocytes présents sont regroupés dans les zones périportales (le détail d'une zone périportale est visible à droite).

COMMENTAIRES

Hépatite subfulminante à virus A d'évolution spontanément favorable.

Nous parlons ici d'hépatite subfulminante (4), car l'encéphalopathie hépatique s'est développée 3 semaines après le début de l'ictère, donc plus de 2 semaines après, n'autorisant pas à parler d'hépatite fulminante.

Cette observation est intéressante notamment par son évolution totalement différente du cas précédent. En effet, alors que l'enfant présentait une encéphalopathie hépatique clinique et électrique stade II/III et des signes majeurs d'IHC, nous avons constatés d'abord une stabilisation (arrêt de la cytolyse et cholestase), puis une amélioration des fonctions hépatiques (diminution de la cytolyse et cholestase) avec reprise de la synthèse des facteurs de coagulation.

L'amélioration neurologique a suivi de quelques jours l'amélioration hépatique. La récupération de la vigilance était totale au bout de 4 jours.

Aux vues de cette observation et des données de la littérature, un certain nombre d'éléments pouvaient laisser présager une évolution favorable :

- le fait qu'il s'agisse d'une hépatite virale A, ayant une chance de guérison spontanée plus importante que les autres hépatites fulminantes.
- la persistance de l'hépatomégalie tout au long de l'évolution.
- l'apparition relativement tardive des signes neurologiques après le début de l'ictère.

- un facteur V toujours supérieur à 20 % (mini 29 %).
- un taux d' \propto FP à 265 U/L témoin d'une régénération hépatique.

Toutefois, ces éléments ne peuvent être que des éléments d'orientation face à un enfant en état d'encéphalopathie hépatique stade III, compliquée d'hémorragies digestives.

Ceci montre la complexité du tableau clinique et l'extrême difficulté à décider d'une transplantation hépatique (comme cela avait été évoqué pour cet enfant).

OBSERVATION N° 3

Khadra C., 10 ans, est admise dans le service de Pédiatrie - CHU de Limoges, le 06.10.89 pour ictère et vomissements.

ANTECEDENTS :

Nationalité algérienne.

Vaccination à jour.

Sur le carnet de santé, on note des épisodes de prurit depuis 1985, traités à chaque fois comme une gale. En interrogeant le papa, il semblerait que Khadra soit asthénique avec des épisodes de prurit et de douleurs abdominales depuis un an environ. Il est noté le 14.11.88, un prurit généralisé avec une sensibilité sous-costale droite.

L'enfant est partie en Algérie pour les vacances d'été.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Fin septembre, Khadra présente une asthénie, sans fièvre, sans anorexie, ni amaigrissement.

Le 04.10.89 : cette asthénie s'accompagne de douleurs abdominales avec vomissements et ictère.

Le 06.10.89 : hospitalisation au CHU de Limoges.

EXAMEN A L'ARRIVEE :

P : 34kg400 T : 1m39 Température : 38°

L'enfant présente une altération profonde de l'état général avec un ictère, une hémodynamique normale.

Le bord inférieur du foie est palpable sous le rebord costal, sans splénomégalie. Il existe une ascite modérée.

L'examen neurologique est normal.

BILAN INITIAL :

Le bilan biologique montre 7 800 GB, 11,1 g/dl Hb, 120 000 PS, ASAT 343, ALAT 195, bilirubine totale 125, conjuguée 106, phosphatases alcalines 324, ammoniémie 91 ; TP 26 %, facteurs II 30 %, V 40 %, VII + X 23 %, fibrinogène 1,9 g/l.

Un bilan étiologique est réalisé. La céruloplasmine est à 0,06 g/l (normale 0,15 à 0,60), le cuivre sérique est normal. Il existe des Ac anti-muscle lisse, mais pas d'Ac anti-noyaux, ni d'Ac anti-mitochondries. Le complément est bas. Les sérologies : HAV, HBV, EBV, CMV, herpès, leptospirose sont négatives.

L'échographie abdominale montre une diminution du volume du foie sans lésion parenchymateuse, sans splénomégalie, mais avec une ascite modérée.

EVOLUTION :

Le 10.10.89 : nette aggravation avec apparition de troubles de la conscience, obnubilation et agitation, purpura, saignement nasal et digestif, augmentation de l'ictère et de l'ascite.

Le bilan biologique montre TP 16 %, facteurs II 16 %, V 12 %, VII + X 16 %; TGO 855, TGP 205, ammoniémie 113.

L'EEG montre une encéphalopathie stade II/III.

A noter également une fièvre à 38°5-39°. Les prélèvements bacté-

riologiques sont négatifs (LCR, ascite). L'enfant est traitée par CLAFORAN-AMIKLIN à compter du 11.10 et deviendra apyrétique par la suite.

Le 12.10.89 : l'enfant est intubée/ventilée.

On prévient l'ascite par ALDACTONE et LASILIX.

Ce même jour, elle est également transfusée.

Le 13.10.89 : Transfert dans le service de Réanimation - CHU de Bicêtre en vue d'une TH. L'enfant est inscrite sur la liste de "super-urgence" à 17h30. En attendant le foie, on met en route une hémofiltration pour insuffisance rénale bien que la diurèse soit conservée. Du PFC est donné en continu.

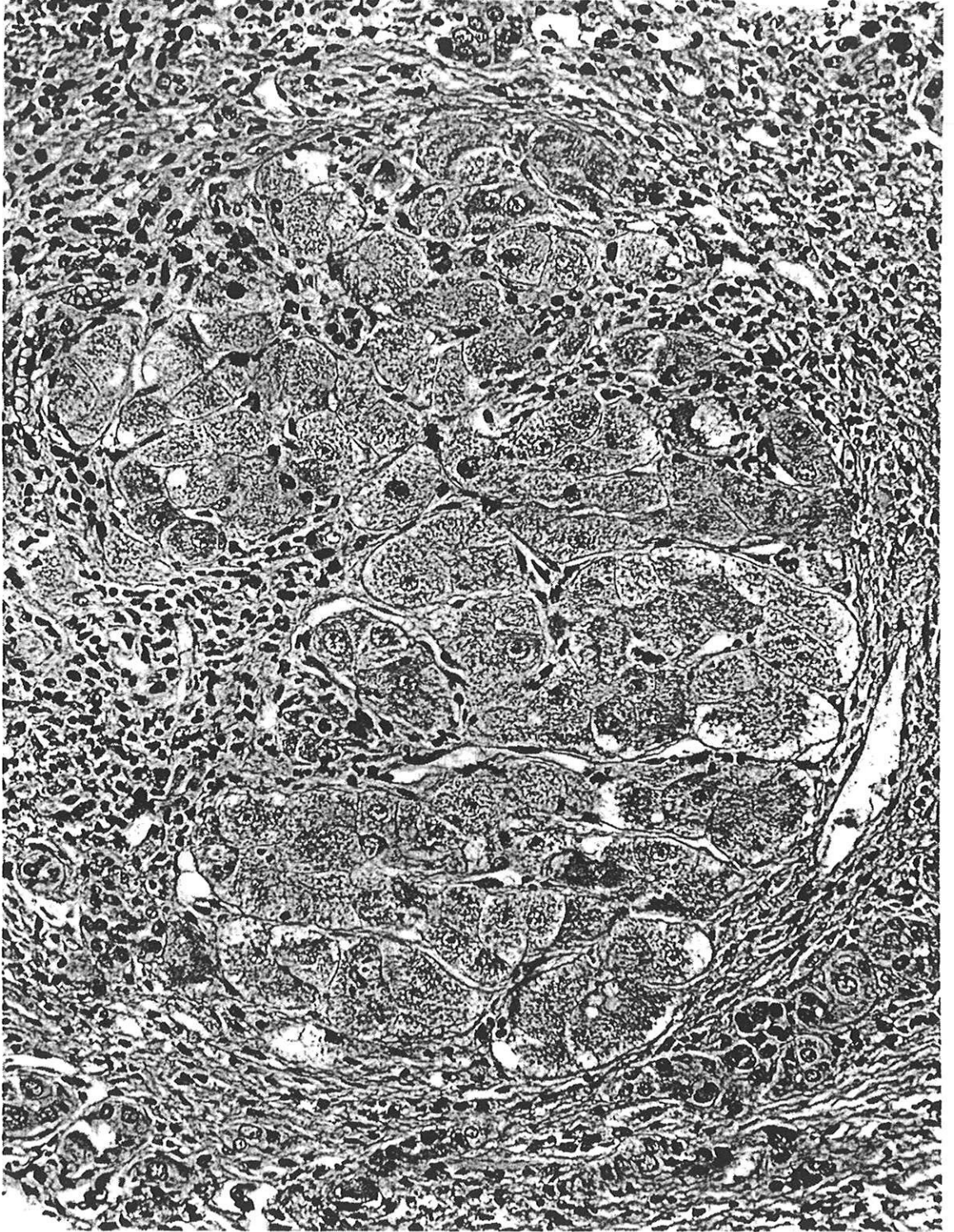
On propose un foie isogroupe de bonne qualité à 20h00.

L'intervention a lieu dans la nuit du 13 au 14.10.

En fin d'intervention survient un trouble du rythme et l'enfant décédera au décours immédiat de la transplantation.

L'histologie s'avèrera parfaitement compatible avec une

MALADIE de WILSON



- Maladie de Wilson (Foie, hématoéine éosine, x 200).
10 ans. Fibrose portale annulaire, siège d'un infiltrat mononucléé très important et mal limité. Le nodule visible est constitué par des hépatocytes de grande taille au cytoplasme granuleux contenant quelques vacuoles de stéatose ; cet aspect est assez évocateur de la maladie.

OBSERVATION N° 4

Zorha A..., 2 ans 1/2, est admise dans le service de Pédiatrie - CHU de Limoges, le 10.01.91 pour gastro-entérite avec subictère.

ANTECEDENTS :

Origine algérienne, née en France.

Exsanguinée à la naissance (incompatibilité Rh).

Elle est la cousine de la petite Khadra C..., décédée en 10.89 d'une hépatite fulminante sur maladie de Wilson.

BILAN INITIAL :

Dans le service, le diagnostic d'hépatite aiguë est tout de suite porté devant : TGO 1 900, TGP 1 700, bilirubine totale 170, conjuguée 147, TP 40 %, facteur V 50 %.

EVOLUTION :

Du 11 au 14.01.91 : l'état clinique de l'enfant reste stationnaire.

Le 14.01.91 : vomissement suivi d'une petite somnolence passagère dans la nuit. Nouveau bilan : TGO 1 720, TGP 1 460, TP 14 %, facteur V 13%, fibrinogène 0,39 g/l.

L'enfant reçoit du plasma en continu.

Elle est intubée/ventilée et transférée dans le service de Réanimation - CHU de Bicêtre.

A son arrivée, l'enfant présente un ictère cutanéomuqueux intense. L'abdomen est ballonné mais souple ; il existe une splénomégalie

sans hépatomégalie, pas de signes hémorragiques, pas de foetor hépaticus. Les ROT sont présents, les RCP en flexion, les pupilles sont normales et les réflexes cornéens présents. L'examen cardio-pulmonaire est normal.

Le bilan sanguin est peu modifié.

Sérologies : HIV, HAV, HBV, HCV, EBV négatives ; CMV et HSV positives à IgG.

Echographie abdominale : normale.

EEG : tracé lent et désorganisé, peu réactif aux stimulations, non fluctuant évoquant un EEG type III/IV.

Le 15.01.91 : Amélioration de l'état neurologique.

Mais dans la nuit, nouvelle aggravation. Le facteur V chute à 25 %.Après plasmaphérèse, le bilan hépatique et l'hémostase s'améliorent. Par contre le capteur de pression intra-cranienne retrouve une pression à 50, qui diminuera à 25 après traitement par MANNITOL.

Le 16.01.91 : L'enfant réagit en flexion. On note une mydriase bilatérale peu réactive et une ouverture spontanée des yeux. Pas de diurèse. L'enfant est en OAP. Malgré un traitement par DOPAMINE-ADRENALINE, elle décédera dans un tableau d'OAP le 16.01.91.

Biopsie post-mortem : lésions d'hépatite sub-massive ne permettant pas sur les seuls arguments histologiques de préciser l'étiologie.

Le diagnostic restera donc celui d'hépatite indéterminée.

COMMENTAIRES

Hépatites fulminantes sur maladie de Wilson.

La maladie de Wilson est une maladie héréditaire portant sur le métabolisme du cuivre. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif, chacun des deux parents étant hétérozygote et les malades homozygotes. La fréquence de la maladie est évaluée de 1/100 000 à 1/200 000 naissances (21).

Après le décès de la petite Khadra C... d'hépatite fulminante sur maladie de Wilson suivi 15 mois plus tard du décès de sa cousine Zohra A... dans les mêmes conditions, nous avons établi l'arbre généalogique de la famille. Il nous a permis de mettre en évidence ce que nous suspicions, à savoir un phénomène de consanguinité, souvent retrouvé dans ce type de pathologie.

Dans la maladie de Wilson, l'atteinte hépatique, symptomatique ou non, est constante et précède celle des autres organes. C'est pour cela que chez l'enfant, l'atteinte hépatique est souvent isolée. Elle peut se présenter de plusieurs façons :

- l'atteinte peut être latente et découverte lors d'une recherche systématique dans la fratrie d'un enfant reconnu porteur d'une maladie de Wilson.
- il peut s'agir d'une cirrhose avec manifestations d'HTP.
- l'affection peut se présenter comme une "hépatite chronique active" avec hépatomégalie, IHC, syndrome inflammatoire et signes histo-

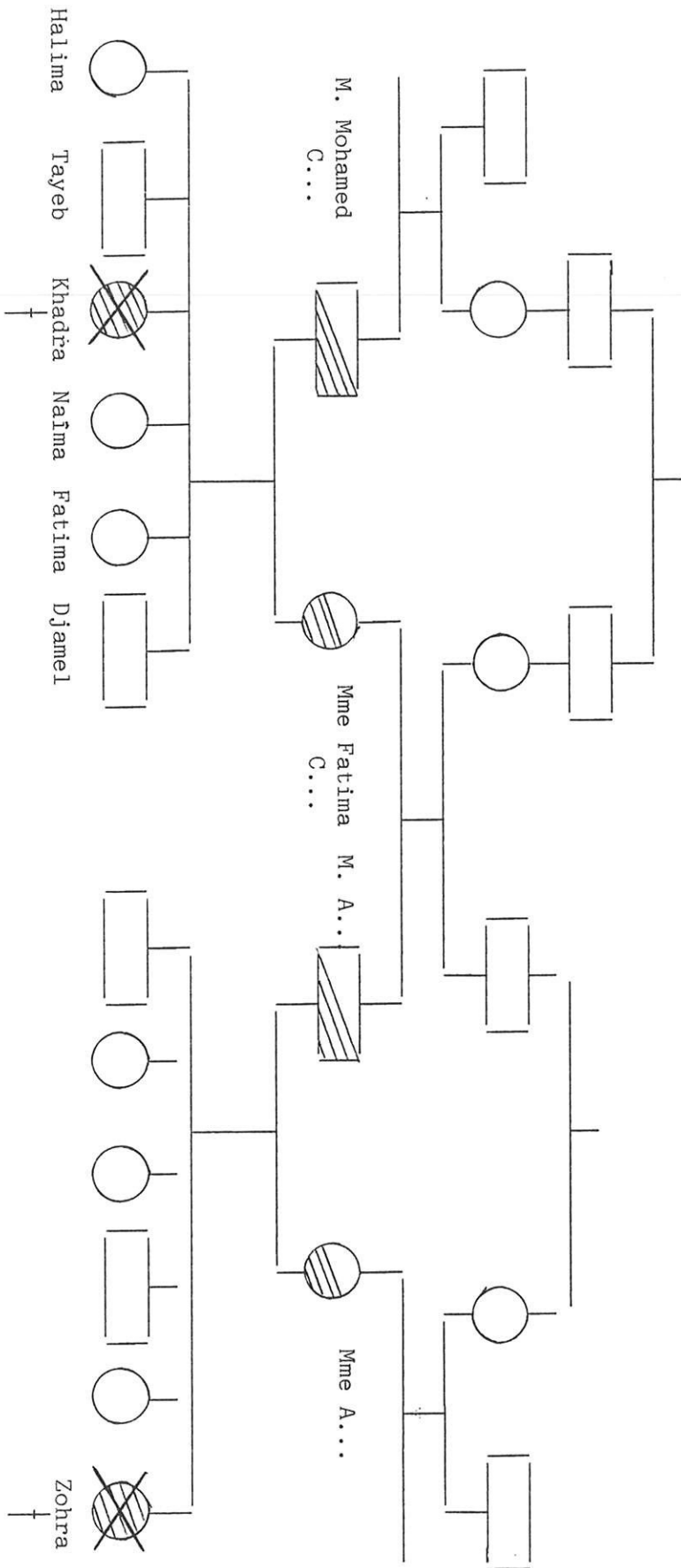
logiques évocateurs d'une atteinte inflammatoire chronique.

- Enfin elle peut se présenter comme une insuffisance hépatique majeure. Dans ce cas, en dehors de la survenue d'une hémolyse intravasculaire aiguë, le tableau clinique est non spécifique, et la maladie ne peut être reconnue qu'à condition de la rechercher systématiquement.

L'existence de signes neurologiques doit être recherchée même si ceux-ci sont exceptionnels chez l'enfant, en tant que signes révélateurs de la maladie. Quant à l'anneau vert de Kayser-Fleisher, il n'est qu'exceptionnellement présent avant l'âge de 7 ans (1).

Donc la gravité de la maladie de Wilson tient surtout à ses formes qui évoluent vers la mort dans un tableau d'IHC majeure, en quelques jours après qu'elles soient devenues symptomatiques. D'où l'importance du diagnostic pendant la période pré-symptomatique, mais qui n'est possible qu'à l'occasion de l'examen systématique des enfants d'une fratrie à risque élevé. En décembre 92, nous avons effectué un dosage de céruloplasmine et une cuprurie des 24h (3 jours de suite), chez les parents de Khadra et chez ses 5 frères et soeurs. Aucun membre de la famille n'a présenté de résultats anormaux. La famille de Zohra doit être testée prochainement.

ARBRE GENEALOGIQUE DES FAMILLES C.... et A....



OBSERVATION N° 5

Guillaume G..., 4 ans 1/2, est admis dans le service de Pédiatrie-CHU de Limoges, le 24.11.77 pour douleurs abdominales violentes et vomissements incoercibles depuis 24h.

ANTECEDENTS :

Aucun.

EXAMEN CLINIQUE D'ENTREE :

P : 20 kg 500

L'enfant est asthénique, pâle, apyrétique (37°).

L'examen met en évidence une douleur de l'hypocondre droit, sans hépato ni splénomégalie. Il n'y a pas d'ictère. Le reste de l'examen clinique est normal.

BILAN INITIAL :

Le bilan biologique montre 24 900 GB, 15,3 g/dl Hb ; ionogramme normal ; TGO 340, TGP 960; ammoniémie 3,9 mg/l ; TP 32 %, facteurs II 50 %, V 32 %, VII + X 31 %.

Les premiers éléments de l'enquête étiologique montrent un cuivre sérique et une céruloplasmine normaux, Ag Australia négatif.

EVOLUTION :

Le 25.11.77 : L'enfant présente des troubles du comportement et une agitation, puis un coma de plus en plus profond.

L'EEG montre alors une importante dysrythmie lente, diffuse, de type encéphalite ou encéphalopathie. En quelques heures, on constate une détérioration majeure et un aplatissement progressif de l'activité. L'ensemble des signes cliniques associés à l'hyperammoniémie fait évoquer un SYNDROME DE REYE (pas d'hypoglycémie).

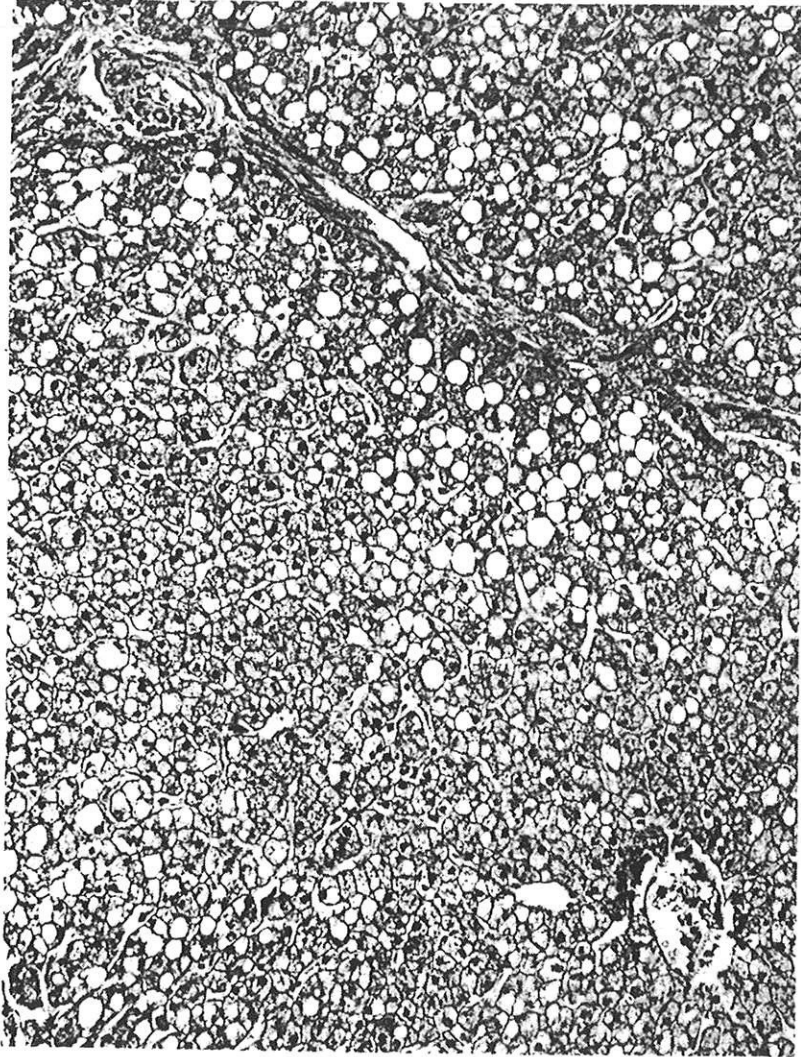
Le 26.11.77 : On réalise une exsanguino-transfusion et une dialyse péritonéale qui auront une certaine efficacité biologique, mais cliniquement les troubles de la conscience continuent à s'aggraver.

Le 27.11.77 : coma dépassé. EEG plat.

Le 28.11.77 : arrêt de la réanimation.

L'analyse nécropsique montrera :

- une stéatose micro-vésiculaire diffuse avec de discrets signes de nécrose hépatocytaire,
- un oedème cérébral très marqué,
- une surinfection pulmonaire,
- une hyperplasie folliculaire diffuse des divers organes lymphoïdes, confirmant le diagnostic de syndrome de Reye (forme aiguë).



- Syndrome de Reye.
(Foie, trichrome, x140)

3 ans. Stéatose faite de grosses vacuoles à la périphérie du lobule, observée deux semaines après le début clinique. Les hépatocytes au centre du lobule sont le siège d'une clarification cytoplasmique associée à des vacuoles de petite taille.

COMMENTAIRES

Syndrome de Reye.

Il s'agit de l'observation d'un syndrome de Reye typique : enfant de moins de 15 ans, hospitalisé à la phase d'état de la maladie caractérisée par des vomissements incoercibles, suivis de troubles du comportement et d'agitation (absence de convulsions), puis d'un coma.

Deux éléments sont absents :

- la phase prodromique, mais ayant pu passer inaperçue. En effet, elle est marquée par une infection des voies aériennes supérieures d'apparence virale banale (avec ou sans douleurs abdominales) ou une fièvre isolée.
- l'hépatomégalie, mais le plus souvent elle est modérée.

Biologiquement, on retrouve les 3 éléments constants et caractéristiques : l'hyperammoniémie, l'hypertransaminasémie et les troubles de l'hémostase avec abaissement modéré du taux des différents facteurs aux alentours de 40 à 50 %. L'hypoglycémie fréquente surtout chez les enfants très jeunes n'est pas retrouvée.

L'évolution spontanée du syndrome de Reye est extrêmement grave, conduisant au décès en quelques jours dans 75 à 85 % des cas. Outre le traitement symptomatique, 2 thérapeutiques semblent essentielles et ont permis d'abaisser le taux de mortalité à 20 % : l'exsanguino-transfusion et la lutte contre l'œdème cérébral par l'utilisation de MANNITOL et l'hyperventilation. La dialyse péritonéale est abandonnée.

Ces mesures ne sont efficaces que lorsqu'elles sont appliquées précocement.

Le pronostic reste lié au très jeune âge de l'enfant (mortalité quasi-constante en dessous de 2 ans), à une hypoglycémie sévère, à l'importance de l'hyperammoniémie initiale et surtout à la profondeur du coma. Ce dernier élément semble avoir été déterminant dans notre observation avec un syndrome de Reye sévère, d'aggravation neurologique rapide et hors de toute ressource thérapeutique.

Sur le plan étiologique, le syndrome de Reye correspond à des entités différentes dont le dénominateur commun est un trouble de la β -oxydation mitochondriale et dont la conséquence est une acidurie dicarboxylique (16). L'atteinte ultrastructurale mitochondriale est fonction de la gravité, elle est typique dans les formes graves de la maladie. Le syndrome de Reye peut paraître idiopathique ou être secondaire. Les principales étiologies sont : toxique (aflatoxine, hypoglycine, valproate de sodium, aspirine, paracétamol, amanite, disulfiram, ...), virale (Myxovirus influenzae et parainfluenzae, varicelle, échovirus, coxsackie, herpès, EBV, ...), les déficits héréditaires de la β -oxydation avec acidose métabolique et hypoglycémie non cétotique (déficit des acyl Co A deshydrogénases des acides gras à chaîne moyenne, déficit en HMG CoA lyase et déficit systémique en carnitine).

L'anatomo-pathologie est elle bien établie :

- foie : surcharge graisseuse massive, diffuse, de tout le parenchyme et diminution importante de la charge en

glycogène.

- cerveau : oedème et lésions neuronales.
- autres organes : gouttelettes lipidiques au niveau des reins dans le cytoplasme des cellules épithéliales bordantes du tube contourné proximal, de même qu'au niveau des cellules myocardiques (1).

DONNEES
de la
LITTERATURE

A - DEFINITIONS :

L'insuffisance hépato-cellulaire (IHC) est définie comme une défaillance aiguë des fonctions hépatiques, sans encéphalopathie hépatique.

Elle est dite sévère lorsqu'il existe une diminution d'au moins 50 % des facteurs de la coagulation d'origine hépatique (en particulier les facteurs II et V), toujours sans encéphalopathie.

Elle est dite grave quand l'insuffisance hépatique aiguë sévère se complique d'une encéphalopathie hépatique (4 - 10).

Le délai habituellement retenu pour parler d'IHC aiguë fulminante était de 8 semaines entre le début clinique de la maladie hépatique et l'apparition de l'encéphalopathie hépatique (selon TREY et DAVIDSON).

Ce délai a été revu par de nombreux auteurs. Et en 1986, pour tenir compte davantage des constatations cliniques et des corrélations étiologiques, la distinction suivante a été proposée (BERNUAU et RUEFF) :

- l'IHC aiguë est dite fulminante quand l'encéphalopathie hépatique se développe dans les 2 semaines suivant l'apparition de l'ictère.

- l'IHC aiguë est dite subfulminante quand l'encéphalopathie hépatique se développe dans les 2 semaines à 3 mois après l'apparition de l'ictère.(4)

B - DIAGNOSTIC :I CLINIQUE :

Les manifestations de l'IHC varient en fonction de la cause et de l'âge de l'enfant.(10)

1) Chez le nourrisson :

La présentation de l'IHC est parfois peu spécifique au cours des premiers mois de la vie : AEG, somnolence, difficultés d'alimentation, vomissements ; l'existence d'un ictère et d'une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie oriente immédiatement le diagnostic.

2) Chez l'enfant :

La symptomatologie des IHC aigus graves est dominée par l'association d'un ictère à des signes d'encéphalopathie hépatique.

Mode de présentation :

---) Dans les IHC d'origine virale,

La maladie débute par une phase pré-ictérique dont les symptômes sont extrêmement variés : myalgies, arthralgies, fièvre, nausées, troubles du comportement. Cette phase est suivie de l'apparition d'un ictère. 2 modes évolutifs peuvent être reconnus :

- 1er cas : l'ictère va s'aggraver tandis que les transaminases augmentent et que le temps de prothrombine s'allonge. Cette aggravation précède l'apparition des signes neurologiques.

- 2ème cas : l'ictère diminue, et après un délai de quelques jours ou quelques semaines, on note une recrudescence de l'ictère,

avec fièvre, anorexie, douleurs abdominales et vomissements.
Ces symptômes s'accompagnent d'une détérioration progressive des fonctions hépatiques.

---) Dans les IHC d'origine toxique ou métabolique,

L'enfant peut se présenter d'emblée avec une atteinte neurologique ou un syndrome hémorragique avec peu ou pas d'ictère, celui-ci pouvant être retardé de quelques jours.

L'encéphalopathie hépatique :

o Manifestations :

Elle survient quelques heures à quelques semaines après le début de l'ictère.

Chez le nourrisson, elle peut se traduire uniquement par une modification du caractère, un délire, une agitation avec des cris. Ces premiers signes précèdent l'installation d'un coma d'abord agité avec hypertonie et signe de Babinski, puis plus profond avec hypotonie et mydriase. Des convulsions peuvent être observées à ce stade.

Chez l'enfant, sa séméiologie est identique à celle de l'adulte. Elle est classée en 4 stades de gravité croissante.

Stade I : état de conscience normal ou confusion légère ;
troubles du sommeil ; capacité d'attention diminuée ;
rendement scolaire diminué.

Stade II : confusion mentale ; désorientation temporo-spatiale ; agitation ; somnolence.

Stade III

III A : stupeur avec réponse aux stimuli auditifs.

III B : coma avec non réponse aux stimuli auditifs.

III C : coma avec réponse en décérébration à la douleur.

Stade IV : coma profond sans réponse à la douleur +/- convulsions.

Un oedème cérébral avec hypertension intra-cranienne complique fréquemment les IHC fulminantes de l'enfant. Il est reconnu sur la tension de la fontanelle chez le nourrisson, une hypertonie axiale, l'apparition de mouvements de décérébration et de troubles neuro-végétatifs (pauses respiratoires, hyper ou hypo TA et troubles du rythme cardiaque). Cette situation indique un risque élevé de mort cérébrale.

o Corrélations avec l'EEG :

A partir d'une étude ayant porté sur 22 enfants hospitalisés dans l'unité de Réanimation pédiatrique du CHU de Bicêtre, de 1980 à 87, pour IHC grave et ayant eu un EEG quotidien, l'auteur a montré l'existence d'une corrélation étroite entre les différents stades de l'encéphalopathie hépatique et les anomalies EEG. Il a défini 5 types de tracés EEG de gravité pronostique croissante (19) : (fig. 1)

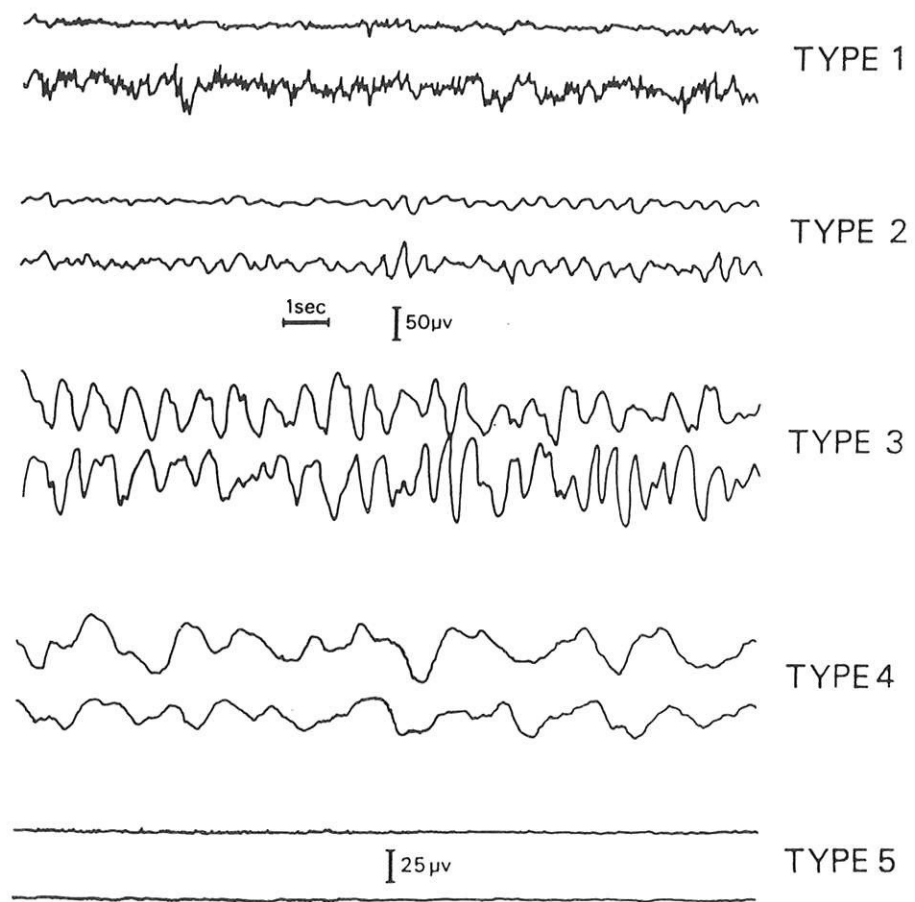


Fig 1. Différents aspects EEG observés au cours de l'évolution de l'IHCAG et classés du type 1 au type 5.

- type 1 : activité polyrythmique lente associant des fréquences 5-6Hz, 3-4Hz, 1-2Hz avec une réactivité EEG présente ou inconstante.
- type 2 : activité lente thêta-delta (3-4hz) prédominante ou exclusive d'amplitude 50 à 100 uV ; réactivité EEG inconstante ou absente.
- type 3 : activité delta monomorphe (1-3Hz) ample (100 à 150 uV) ; disparition de la réactivité EEG.
- type 4 : Tracé lent et déprimé (< 1 Hz) d'amplitude progressivement décroissante ; absence de réactivité EEG.
- type 5 : extinction progressive de l'activité EEG jusqu'au silence électrocérébral.

La persistance de fluctuations entre la veille et le sommeil léger (observée jusqu'au type 3) paraît-être un élément de pronostic favorable. A l'inverse, le passage du type 3 au type 4 avec ralentissement de la fréquence électrique en dessous de 2Hz et la survenue de manifestations convulsives cliniques et/ou électriques semblent être des éléments de gravité. (19)

o Mécanismes :

Les mécanismes biochimiques de l'encéphalopathie hépatique ne sont toujours pas connus. Elle serait due à l'accumulation de différentes substances ayant une toxicité cérébrale, au-delà d'une certaine concentration. Il s'agirait de l'ammoniaque, d'acides aminés, de mercaptans, de l'acide γ -amino-butyrique ou d'autres molécules de nature indéterminée et appelées "moyennes molécules"

dont le PM est $< 5\ 000$. On suppose que ces différentes substances agissent en synergie pour diminuer le métabolisme cérébral par déficit en ATP, altérer les membranes cellulaires, endommager la barrière hémato-méningée et diminuer la transmission neuro-synaptique.

Plusieurs facteurs peuvent précipiter ou exacerber une encéphalopathie hépatique. Il est certain que des anomalies métaboliques telle qu'une hypoglycémie, une hypoxie, une hypercapnie ont beaucoup plus de retentissement cérébral chez les malades présentant une IHC. Il en est de même des causes de surcharges exogènes (apport alimentaire) ou endogènes (hémorragies, transfusions, infections) en azote. L'alcalose également favoriserait l'absorption intestinale d'ammoniaque et son transfert à travers la barrière hémato-méningée.

Il faut surtout insister sur le danger des médicaments dont la toxicité cérébrale et extra-cérébrale est accrue. Doivent être proscrits les sédatifs, tranquillisants, anti-convulsivants, anti-émétiques, diurétiques et β -lactamines. Une règle absolue est de ne donner aucun médicament à un enfant présentant une IHC. Sauf cas particuliers : N-acétyl-cystéine dans les intoxications au paracétamol, D-PENICILLAMINE dans la maladie de Wilson, ACICLOVIR dans les infections herpétiques, antibiotiques adaptés à une éventuelle surinfection.

II CRITERES PARACLINIQUES :

Les examens biologiques permettent de confirmer l'IHC et de préciser sa gravité. (10)

1) Hyperbilirubinémie totale et conjuguée :

Elle s'accompagne d'une augmentation des phosphatases alcalines et γ GT. Elle est constante dans les IHC d'origine virale, et peut être modeste dans les IHC d'origine toxique.

2) Elévation des transaminases (ALAT et ASAT) :

Elle est proportionnelle à la nécrose hépatique. Elle est le plus souvent marquée ($> 3\ 000\text{UI/l}$), mais la normalisation des transaminases peut faire suite à une cytolyse majeure, et doit faire craindre une nécrose totale ou sub-totale du foie. Dans ce cas, on observe, parallèlement à la chute des transaminases, une augmentation de la bilirubine et des γ GT.

3) Troubles de l'hémostase :

La diminution du facteur V et du taux de prothrombine sont les anomalies les plus significatives. Il existe aussi une diminution du taux de fibrinogène et des facteurs II, VII + X. Cette baisse des facteurs de l'hémostase reflète essentiellement une baisse de leur synthèse hépatique, mais aussi un certain degré de CIVD. La diminution du facteur V dont la synthèse est indépendante de la vitamine K est caractéristique de l'IHC (aiguë ou non). La chute

des facteurs de la coagulation est particulièrement importante à surveiller, elle est proportionnelle à la gravité de l'atteinte hépatique. Ainsi un taux de facteur V qui passe rapidement de 50 à 30 % traduit une atteinte majeure des fonctions hépatiques, et un taux inférieur à 20 % est le témoin d'une atteinte des fonctions de synthèse du foie qui a peu de chances de se corriger spontanément.

4) Autres anomalies biologiques :

- hypoglycémie.
- hyperammoniémie.
- baisse de l'urée sanguine.
- hypoalbuminémie.
- Une alcalose respiratoire d'origine centrale est habituelle. Une normocapnie doit faire craindre la survenue d'anomalies du rythme respiratoire.
- La survenue d'une insuffisance rénale avec augmentation de la créatininémie ou une diminution de la clearance de la créatinine peut témoigner d'un syndrome hépato-rénal.
- L'apparition d'une acidose lactique est un signe de haute gravité témoignant d'une atteinte majeure des fonctions hépatocellulaires.

III DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic d'IHC aiguë grave est généralement facile à poser. Dans la majorité des cas, l'examen permet de le suspecter devant un ictère ou

une hépatomégalie. La sévérité de l'atteinte des fonctions hépato-cellulaires est confirmée par les examens biologiques précédemment envisagés.

Il faut penser à une maladie chronique si l'hépatomégalie est dure ou nodulaire, s'il existe une splénomégalie ou des angiomes stellaires. Certaines d'entre elles peuvent se révéler par un IHC aiguë :

- maladie de Wilson
- tyrosinémie
- hépatites chroniques actives auto-immunes.

En revanche , le problème est beaucoup plus difficile s'il manque l'ictère ou l'hépatomégalie. Il est de règle de penser à une intoxication médicamenteuse devant la découverte fortuite d'une atteinte hépatique sur les examens biologiques. Il est alors rigoureusement indispensable d'arrêter tous les médicaments. Cette attitude permet d'éliminer l'agent causal de la destruction hépatique.

Le problème se pose également avec les encéphalopathies métaboliques, acquises ou congénitales, comme le syndrome de Reye, les déficits enzymatiques du cycle de l'urée, les déficits en acyl CoA déshydrogénase ou encore les déficits en carnitine. Dans ces situations, l'IHC n'est pas globale et l'encéphalopathie est plus liée à l'accumulation d'un métabolite d'une chaîne enzymatique qu'à la nécrose massive du foie.

De même, certaines infections, comme l'infection multisystémique à adénovirus ou à herpès simplex, peuvent entraîner simultanément une atteinte des fonctions hépatiques et des manifestations centrales d'allure encéphalitique.

C - ETIOLOGIES

	≤ 2 - 3 mois	> 2 - 3 mois
<u>CAUSES INFECTIEUSES</u>		
Infection disséminée à herpès simplex	++	+
Hépatite A	-	++
Hépatite B	++	+++
Hépatite C	+/-	+++
Rubéole congénitale	+	-
Syphilis congénitale	+/-	-
Virus Epstein-Barr	-	+
Autres virus	+/-	+
<u>CAUSES METABOLIQUES</u>		
Tyrosinémie héréditaire	++	+
Galactosémie	++	+
Intolérance au fructose	+	+
Déficit en ornithine transcarbamylase	+	+
Hémochromatose péri-natale	+/-	-
Maladie de Wilson	-	++
<u>CAUSES VASCULAIRES</u>		
Ischémie péri-natale	+/-	-
Maladie veino-occlusive	+	+
Foie de choc	+	+
Budd Chiari	-	+
Péliose	-	+/-
<u>CAUSES AUTO-IMMUNES</u>		
Hépatite à cellules géantes avec anémie hémolytique auto-immune	-	+/-
Hépatite auto-immune	-	++
<u>CAUSES MALIGNES</u>		
Lymphohistiocytose familiale	-	+/-
Leucémie aiguë	+/-	+/-
<u>CAUSES TOXIQUES</u>		
Paracétamol	-	++
Halothane	-	+
INH	-	+/-
Rifampicine	-	+/-
Ac - valproïque	-	+
Champignons (A. phalloïdes)	-	++

Etiologies des IHC graves de l'enfant. (10)

+++ : cause fréquente ++ : fréquence moy. + : cause rare +/- : cause très rare

I DURANT LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE : (3,10)1) IHC aiguës graves d'origine virale :

Les hépatites virales néo-natales peuvent être due à une infection trans-placentaire, à une infection acquise au moment de l'accouchement ou acquise après la naissance.

Dans le cas d'une infection anténatale, l'hépatite fait souvent partie d'une foetopathie dont les manifestations sont plus généralisées (CMV, rubéole).

Les hépatites acquises au moment de l'accouchement sont liées principalement au virus herpétique, au CMV ou au virus de l'hépatite B. L'hépatite B est le plus souvent transmise par la mère, porteuse chronique de l'Ag HBs. En l'absence de traitement préventif, l'infection ne se révèle habituellement qu'à partir du 2^e mois (environ 45 jours).

Après la naissance, le virus le plus fréquemment en cause est le virus de l'hépatite B, mais des hépatites à virus ECHO, coxsackie, adénovirus, VZV, ont également été décrites notamment chez des enfants présentant un déficit immunitaire acquis ou congénital.

2) Principales maladies métaboliques héréditaires responsablesd'une IHC :a) Galactosémie :

Elle est due à un déficit en galactose -1-phosphate -uridyltransférase et se transmet sur un mode autosomique

récessif. Elle se manifeste souvent par une IHC survenant à la fin de la 1ère semaine de vie. Le diagnostic est fait rapidement sur les globules rouges de l'enfant par le "spot test", qui n'est interprétable que si l'enfant n'a pas reçu de transfusion. Le dosage de l'activité galactosyltransférase dans les globules rouges des parents permet le diagnostic si l'enfant a été transfusé. La suppression du galactose permet la normalisation du temps de Quick en 1 semaine.

b) Intolérance héréditaire au fructose :

Elle est due à un déficit en fructose-1- phosphate aldolase transmis sur un mode autosomique récessif. La maladie ne se manifeste que si l'enfant reçoit du fructose dans l'alimentation ou par voie veineuse. Des vomissements et une hépatomégalie sont constamment présents. Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité fructose -1- phosphate aldolase hépatique et sur l'épreuve de charge en fructose IV mettant en évidence une hypoglycémie.

La suppression des apports en fructose permet la normalisation du temps de Quick en 1 semaine.

c) Tyrosinémie héréditaire :

Elle est due à un déficit en fumaryle-acéto-acétate hydrolase qui se transmet sur un mode autosomique récessif.

La maladie peut se présenter sous une forme aiguë précoce survenant au cours des lères semaines ou mois de vie. L'α FP sérique est très augmentée. Le diagnostic repose sur le dosage de la succinyl-acétone dans les urines. Il peut être confirmé par le dosage de la fumaryle acéto-acétate hydrolase hépatique dans les fibroblastes de la peau mis en culture. Ce dosage est utile pour le diagnostic dans les rares cas où la recherche de succinyl-acétone dans les urines est négative.

d) L'hémochromatose périnatale :

C'est une maladie probablement génétique qui se transmettrait sur un mode autosomique récessif. Le déficit enzymatique n'a pas été identifié. La maladie hépatique commence certainement in utéro car, dans la plupart des cas, une IHC grave est présente dès la naissance, et l'évolution se fait vers la mort en quelques semaines. Le diagnostic est le plus souvent fait à l'autopsie devant une surcharge en fer du foie et d'autres organes en particulier le pancréas. Le diagnostic est difficile du vivant de l'enfant.

II APRES LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE : (3,10)

1) Hépatites virales :

Elles représentent 50 % des causes d'insuffisance hépatique aiguë grave après les lers mois de vie (7, 25). Dans l'expérience de l'unité de soins intensifs de l'hôpital de Bicêtre, à partir de

63 observations recueillies en 1980 et 1991, on relève 61 % d'IHC graves d'origine virale : 33 % dues au virus A, 23 % dues au virus B et 41 % dues aux virus D et C. En France, les hépatites fulminantes à virus A s'observent surtout chez les enfants maghrébins, contaminés à l'occasion d'un séjour dans leur famille en Afrique du nord. Le diagnostic est rapidement affirmé par la présence d'IgM spécifiques du virus A. L'hépatite virale A peut-être grave, et on estime que la fréquence des formes fulminantes au cours de cette affection varie entre 0,01 et 0,5 % des cas selon les séries (7). Cependant, en plus de Ig anti-HAV, il convient de rechercher une autre étiologie surajoutée, toxique ou virale. (26) Environ 1 % des hépatites à virus B évolue sur 1 mode aigu grave (7) ; la fréquence des hépatites "non A - non B" évoluant vers une forme fulminante serait de 0,05 %.

2) Agents toxiques :

Ils sont responsables de 19 % des hépatites fulminantes de l'enfant.

a) L'ACETAMINOPHENE (ou PARACETAMOL) est le 1er agent toxique en cause. Ce médicament entre dans la composition de nombreuses spécialités utilisées en pédiatrie. Il peut s'agir d'intoxications accidentelles ou d'erreurs de prescription.

b) Le VALPROATE de SODIUM : peut être responsable de nécrose hépatique aiguë, survenant dans les 4 à 6 premiers mois ...

après le début du traitement. Sa fréquence serait de 1/5 000 enfants traités. Cette toxicité survient surtout chez le petit enfant et lorsque le valproate de sodium est associé à d'autres anti-épileptiques. L'apparition de vomissements, l'accentuation des crises comitiales, l'augmentation des transaminases et de l'ammoniémie sont des signes d'alarme, qui doivent faire arrêter le traitement. L'hépatotoxicité du valproate de sodium est particulière par sa ressemblance avec le syndrome de Reye.

c) L'HALOTHANE : l'incidence des nécroses hépatiques massives liées à l'halothane serait de 1/35 000 anesthésies avec ce produit. Cette incidence s'élèverait à 1 pour 3 700 si 2 expositions à l'halothane ont lieu à 1 mois d'intervalle. Les nécroses hépatiques seraient fatales dans 50 % des cas. Le mécanisme de toxicité serait en rapport avec une réaction idiosyncrasique à médiation cellulaire.

d) Les CHAMPIGNONS (Amanites phalloïdes) : sont une cause non négligeable d'IHC fulminante de l'enfant.

3) Les IHC fulminantes d'origine métabolique :

9,5 % des IHC graves de l'enfant. Il s'agit surtout de la tyrosinémie, maladie de Wilson et de rares cas de déficit en ornithyl-carbamyl-transférase.

a) MALADIE DE WILSON :

C'est une erreur innée du métabolisme, transmise sur un mode autosomique récessif. Son mécanisme moléculaire est encore inconnu, mais comporte probablement un défaut de sécrétion du cuivre dans la bile, entraînant son accumulation dans le foie, le sang et le système nerveux. Longtemps latente, elle peut se manifester par une IHC aiguë plus ou moins grave, à partir de l'âge de 6 ans. Elle est alors marquée par une hépatomégalie, un ictère, des oedèmes, une ascite, des troubles de la conscience, et biologiquement par un effondrement des facteurs du complexe prothrombique, une hypoalbuminémie, parfois une CIV. Il n'est pas rare que le tableau apparemment inaugural de la maladie, soit associé ou précédé de quelques jours par une hémolyse intra-vasculaire aiguë, avec ictère intense, anémie, hyper-réticulocytose, hémoglobinémie et hémoglobinurie, effondrement de l'indice d'haptoglobine ; ce tableau peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë.

On doit envisager le diagnostic par principe chez tout enfant de plus de 6 ans et surtout devant :

- l'association d'une IHC majeure et d'une hémolyse intra-vasculaire aiguë,

- le contraste entre une hépatomégalie et un effondrement des facteurs du complexe prothrombique (l'IHC majeure d'origine virale s'accompagne d'une atrophie aiguë du foie),

- le caractère relativement modéré de l'élévation des transaminases et des α_2 globulines dans un tableau comportant par ailleurs des signes inflammatoires,

- le décès inexpliqué d'un frère ou d'une soeur dans un tableau rappelant celui présenté par le malade ; notion de consanguinité parentale ; présence de signes d'atteinte tubulaire rénale. (21)

Le diagnostic repose sur la recherche de l'anneau vert de Kayser-Fleischer par un examen à la lampe à fente (il est habituellement absent chez l'enfant de moins de 10 ans), par la mise en évidence d'un taux sérique effondré de la céruloplasmine (< 200 mg/l), un taux sanguin de cuivre augmenté et une augmentation importante du cuivre urinaire (> 100 ug/24h). Le dosage du cuivre hépatique sur une PBH confirme le diagnostic (> 250 ug/g de foie sec).

b) DEFICIT en ORNITHYL-CARBAMYL-TRANSFERASE :

Il est transmis sur un mode récessif lié au sexe. Il est le plus souvent responsable chez le garçon d'une encéphalopathie néonatale grave avec hyper-ammoniémie. Certaines filles porteuses du gène muté sur un des 2 chromosomes X, peuvent présenter au cours de la 1ère année de vie, des épisodes intermittents de torpeur, parfois de coma, favorisés par une alimentation riche en protéines ou une infection intercurrente, et accompagnés de signes d'IHC.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperammoniémie, le dosage de l'acide orotique dans les urines et le dosage de l'activité enzymatique dans le foie.

4) Causes plus rares d'insuffisances hépatiques graves :

a) HEPATITES AUTO-IMMUNES :

o Chez le nourrisson et le petit enfant (<2 ans), souvent de sexe masculin, elles peuvent correspondre à une entité particulière, associant une atteinte hépatique sévère et une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif. Les marqueurs sérologiques habituels des hépatites auto-immunes sont négatifs. Histologiquement, les lésions observées sont celles d'une hépatite sévère avec formation de cellules géantes par fusion des hépatocytes. (17)

o Chez l'enfant et l'adolescent, les hépatites auto-immunes avec Ac anti-muscle lisse (type 1) ou Ac anti-réticulum endoplasmique (type 2) peuvent se présenter d'une façon aiguë grave, et ce plus fréquemment pour le type 2 (17). Le pronostic est amélioré par le traitement immunosuppresseur.

b) MALADIES HEMATOLOGIQUES :

o Chez le nourrisson, une lymphohistiocytose fa-

miliale peut initialement présenter des signes évoquant une maladie hépatique aiguë grave avec hypofibrinémie, altération du complexe prothrombique, augmentation des transaminases, parfois ictère. Une hyponatrémie, une hypertriglycérémie, une lymphocytose du LCR et la présence de signes d'hémophagocytose sur le myélogramme peuvent orienter le diagnostic.

o Une leucémie aiguë ou un lymphome peuvent dans de rares cas, se révéler par un tableau d'IHC aiguë. La pancytopénie peut orienter rapidement le diagnostic.

c) CAUSES VASCULAIRES :

- o Maladie veino-occlusive
- o Syndrome de Budd-Chiari
- o Péliose
- o "Foie de choc" du grand enfant.

D - PRINCIPALES COMPLICATIONS et CAUSES de DECES

I OEDEME CEREBRAL :

Il complique plus de la moitié des encéphalopathies hépatiques stade III et IV. Il s'agit d'une complication majeure de l'IHC, qui peut être responsable d'un syndrome d'HTIC avec risque d'engagement cérébral. Il serait la cause d'environ 40 % des décès (10). Son mécanisme reste inconnu. Des troubles de la perméabilité de la barrière héméo-encéphalique sont probables.

II TROUBLES DU SYSTEME CARDIO-RESPIRATOIRE :

L'œdème pulmonaire est une complication sous-estimée, qui surviendrait chez environ 35 % des patients. Il pourrait être d'ordre neurogénique.(10)

Le profil hémodynamique présenté par les patients en IHC est caractérisé par un état hyper-kinétique, avec index cardiaque élevé et résistances systémiques basses, d'où risque de troubles du rythme et d'hypotension.

III COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES :

Un syndrome hémorragique spontané survient chez moins de 10 % des malades atteints d'IHC fulminante (10) ; il s'agit le plus souvent de saignements du tractus digestif haut. La tendance hémorragique est secondaire à une diminution de synthèse hépatique des facteurs II, V, VII et X, à un certain degré de CIVD avec thrombocytopenie, à une fragilité capillaire ainsi qu'à une augmentation de la fibrinolyse.

IV INFECTIONS :

Elles sont liées à une diminution des défenses de l'organisme, mais aussi aux manoeuvres de réanimation. Il s'agit d'infections pulmonaires, du liquide d'ascite, de contaminations de cathéters, d'infections urinaires ou de septicémies. La survenue d'une infection aggrave nettement le pronostic (25) ; elle serait responsable d'environ 1/4 des décès.

V INSUFFISANCE RENALE AIGUE :

L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë dans l'évolution de l'IHC est un signe de gravité (25). Il peut s'agir d'une insuffisance pré-rénale secondaire à une hypovolémie, d'une nécrose tubulaire aiguë ou d'une atteinte rénale fonctionnelle dans le cadre d'un syndrome hépato-rénal. L'atteinte rénale peut aussi être due à l'effet direct de médicaments néphrotoxiques prescrits de manière intempestive.

Le syndrome hépato-rénal est caractérisé par une natriurèse basse, un rapport créatinine urinaire/créatinine plasmatique élevé et un rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique élevé. Sa pathogénie reste obscure. Il serait secondaire à une vasoconstriction rénale avec déviation du débit sanguin du cortex vers la médulla. Cette vasoconstriction pourrait être due à des substances vasoactives non métabolisées par le foie, telles que la rénine, des endotoxines, ... Sur le plan pratique, l'apparition d'un syndrome hépato-rénal est de mauvais pronostic.

VI COMPLICATIONS METABOLIQUES :

- hypoglycémie
- troubles de l'équilibre acido-basique

VII ICTERE NUCLEAIRE :

Il peut compliquer l'encéphalopathie hépatique, si le taux de bilirubine indirecte est élevé ($> 430-500 \text{ umol/l}$) et que la barrière hémato-méningée est altérée. Cette situation peut se rencontrer dans la maladie de Wilson par exemple.

VIII PANCREATITE AIGUE :

Elle est suspectée devant l'apparition d'une hyperamylasémie. Si l'élévation de l'amylase est modérée, elle peut s'expliquer par l'insuffisance rénale. Mais pour des chiffres supérieurs à 2 fois la normale, il faut évoquer le rôle d'une atteinte virale ou un état de choc (20).

E - PRISE en CHARGE

I EVALUATION et SURVEILLANCE CLINIQUE :

L'examen clinique a pour but principal d'apprécier la gravité de l'atteinte hépatique, d'après la fonte du volume du foie, l'aggravation de l'ictère, l'apparition d'une ascite et surtout la survenue de signes d'encéphalopathie. Il est tout à fait indispensable de réévaluer l'examen neurologique de façon pluriquotidienne afin de dépister les lers signes d'encéphalopathie et de suivre leur évolution. (25) Le pronostic paraît d'autant plus sévère que les signes neurologiques apparaissent précocement après le début de l'ictère (20) (mais ils peuvent le précéder notamment dans les intoxications au paracétamol). De même, l'atrophie hépatique, surtout si elle est précoce et importante, est un critère de mauvais pronostic. (11)

L'examen clinique doit rechercher d'éventuelles complications qu'il s'agisse de complications cardio-vasculaires, pulmonaires, infectieuses ou hémorragiques. Surtout il est indispensable de rechercher des signes d'HTIC pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme.

La qualité de cette surveillance clinique est fondamentale, car c'est sur le profil évolutif de la maladie et de l'IHC, que sera décidé le transfert vers un centre de transplantation et que sera posée l'indication chirurgicale.

II EVALUATION et SURVEILLANCE PARACLINIQUE :

1) Examens à visée étiologique : (10)

- Sérologies : de l'hépatite A, B, C et recherche du virus delta, herpès, échovirus, adénovirus, EBV, CMV.

- Prélèvements gorge, selles, urines.
- Dépistage toxicologique avec dosage du paracétamol.
- Dosage de la galacto-transférase.
- Dosage α 1-anti-trypsine sérique.
- Dosage du cuivre sérique et urinaire.
- Dosage de la céruloplasmine sérique.
- Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires.
- Dosage de l'ac- α -orotique dans les urines.
- Dosage de l'ac. Δ amino-lévulinique et de la succinyl-acétone dans les urines.
- Recherche de FAN, Ac anti-réticulum endo-plasmique, anti-muscle lisse, anti-mitochondries, anti-cytosol .
- Echographie abdominale incluant un examen doppler.

Cette enquête est essentielle pour décider du traitement de l'enfant (12), mais aussi pour décider de la conduite à tenir vis à vis des autres membres de la famille, soit pour les protéger (hépatite B, herpès ...), soit pour mettre en place les conditions d'un diagnostic anté-natal dans les maladies génétiques.

2) Surveillance paraclinique :

a) Examens biologiques :

Les éléments biologiques à surveiller sont les suivants : (10)

- Equilibre acido-basique : risque d'acidose métabolique.
- Equilibre hydro-électrolytique.
- Etude de la fonction rénale : risque d'insuffisance rénale.
- Contamination bactérienne.
- Etude détaillée de la coagulation :
 -) fibrinogène.
 -) facteurs du complexe prothrombique II, V, VII, X.
 -) TP.

La baisse du TP et du facteur V sont les éléments ayant la valeur pronostique la plus significative. (20)

- Etude des fonctions hépatiques :
 -) glycémie
 -) bilirubinémie
 -) transaminases
 -) phosphatases alcalines
 -) γ GT
 -) albuminémie, ammoniémie
 -) α FP

La surveillance des fonctions hépatiques permet de préciser la gravité de l'IHC et son évolutivité. C'est surtout la cinétique des différents paramètres biologiques étudiés qui possède une valeur pronostique. C'est pourquoi

cette surveillance biologique demande parfois d'être pluri-quotidienne. L'augmentation du taux de bilirubine totale et conjuguée et des γ GT paraît être un élément péjoratif.

Nous avons vu qu'il était plus difficile d'apprécier la valeur pronostique des transaminases. Une hypoglycémie, une hyperammoniémie, une baisse de l'urée sanguine et une hypoalbuminémie sont autant d'éléments de gravité. Dernier élément péjoratif : l'effondrement des composés du complément sérique. Les variations de leurs taux suivent étroitement l'évolution de la maladie (1). Ainsi la persistance d'un taux effondré de la fraction C4 du complément ($< 10\%$ de la normale) au delà de la 2ème semaine d'évolution de la maladie constitue un signe de mauvais pronostic ; à l'inverse en cas de guérison, les composés du complément se normalisent progressivement (5). De même, un taux élevé d' α FP ($> 10 \mu\text{g/ml}$) témoigne d'une régénération hépatique et donc d'un bon pronostic (11, 20).

b) Les examens neurophysiologiques :

Le pronostic paraît sombre lorsque le rythme de base est $\ll 2\text{Hz}$ ou lorsqu'il existe des éléments critiques. Il faut noter que ces modifications précèdent souvent les manifestations cliniques de l'encéphalopathie, ce qui souligne l'intérêt de la précocité et de la répétition des tracés.

Les potentiels évoqués peuvent être intéressants à considérer pour poser l'indication de la transplantation, lorsqu'on se trouve devant un enfant dont le tracé EEG est de type 4 ou 5. En effet ils peuvent parfois montrer une atteinte importante du tronc cérébral et l'indication de la transplantation doit être rediscutée, car le risque de séquelles neurologiques définitives est important (10).

c) L'échographie abdominale :

Cet examen est indispensable car il permet non seulement de dépister l'apparition d'une ascite et de juger l'échostructure, mais surtout il permet d'apprécier la fonte du volume hépatique de manière quotidienne. Enfin, il précise les conditions anatomiques en vue d'une greffe hépatique.

d) La biopsie hépatique :

Une biopsie est exceptionnellement réalisable du fait des anomalies de la coagulation. Si elle est indispensable du fait d'une hésitation diagnostique, elle peut être effectuée par voie transjugulaire ou par voie chirurgicale, sous couvert de perfusions de PFC et de concentrés plaquet-taires. Une surveillance clinique horaire est ensuite réalisée, ainsi que la répétition des échographies abdominales pour dépister un hémopéritoine.

La biopsie est un élément pronostique supplémentaire quand elle est réalisée. La mise en évidence de cellules géantes témoigne (comme l'œ FP) d'une régénération hépatocytaire, permettant de parler d'hépatite "régénérative", d'évolution favorable. L'absence de cellules géantes évoque au contraire une hépatite "arégénérative" ou "hyporégénérative", d'évolution défavorable le plus souvent (11, 20).

F - TRAITEMENTI TRAITEMENT SPECIFIQUE DE L'AFFECTION SOUS-JACENTE :

Les causes d'IHC accessibles à un traitement spécifique sont peu nombreuses, et le succès du traitement dépend de sa précocité.

1) Insuffisances hépatiques d'origine métabolique :a) Galactosémie congénitale et intolérance héréditaire au fructose :

L'IHC régresse rapidement à l'arrêt des sucres responsables, et le temps de Quick se normalise en moyenne en une semaine.

B) Déficit en ornityl-carbamyl-transférase :

Un régime restreint en protéines permet de limiter les épisodes de troubles neurologiques. Dans quelques cas, cependant, l'efficacité du régime est insuffisante, et on est amené à discuter une TH en dehors d'une période de décompensation.

c) Tyrosinémie héréditaire :

Les crises de décompensation aiguë parfois déclenchées par une infection peuvent survenir très tôt dans la vie. Elles ne sont pas toujours contrôlées par un régime limité en tyrosine, phénylalanine et méthionine. Le plus souvent, l'IHC persiste et l'évolution est compliquée de "crises" neurologiques évoquant des accès de porphyrie

aiguë. Le but du traitement est d'essayer de retarder l'échéance de la transplantation, pour qu'elle puisse être réalisée chez un enfant ayant un bon état nutritionnel. La transplantation est généralement réalisée au cours de la 1ère année de vie.

d) Maladie de Wilson :

Dans la majorité des cas, le traitement chélateur du cuivre par D-PENICILLAMINE (à 1-2 g/jour Per os chez le grand enfant et l'adolescent) est efficace et peut permettre d'éviter la transplantation. Les formes fulminantes avec encéphalopathie grave ne répondent habituellement pas à ce traitement, et la transplantation hépatique en urgence reste l'unique solution. La réalisation d'une hémofiltration, d'une plasmaphérèse ou d'une exsanguinotransfusion peut être utile en attendant de trouver le greffon (4).

2) Insuffisances hépatiques d'origine infectieuse et inflammatoire :

L'utilisation des prostaglandines E1 (PGE1) mérite d'être discutée en cas d'IHC grave d'origine virale. (PGE1 en perfusion I.V. commencée à 0,2 ug/kg/h et augmentée de 0,1 ug/kg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 0,6 ug/kg/h). Certaines études laissent penser que ce traitement pourrait limiter la nécrose hépatique. Les mécanismes hépato-protecteurs des PG ne sont pas connus. A dose pharmacologique, elles pourraient inhiber l'action des macro-

phages et des polynucléaires qui seraient impliqués dans la genèse de la nécrose hépatique. Les PG auraient également des effets cytoprotecteurs directs sur l'hépatocyte et stimuleraient la régénération hépatique. (7) Ces résultats méritent d'être vérifiés. Les PG peuvent être responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une aggravation d'un éventuel oedème cérébral. Les hépatites virales herpétiques doivent être traitées par ACICLOVIR : 10-15 mg/kg/dose (maxi. 1g ou 150mg/m²/jour) toutes les 8h, en perfusion I.V. d'une heure, pendant 10 jours. Les hépatites à CMV doivent être traitées par DHPG (dihydroxypropoxy-méthylguanine) : CYMEVAN qui est un nucléoside proche de l'ACICLOVIR. Il se donne à la posologie de 3,5 à 5 mg/kg 2 fois par jour en perfusion I.V. d'une heure. La durée du traitement varie de 14 à 20 jours selon la sévérité de l'infection.

Les hépatites auto-immunes doivent bénéficier d'un traitement immuno-suppresseur, associant corticoïdes et azathioprine. (17)

3) Insuffisances hépatiques d'origine toxique :

L'administration précoce, dans les 12 à 16 heures après l'ingestion du paracétamol, de N-ACÉTYL-CYSTEINE permet une prévention efficace de la nécrose hépatique aiguë. (140 mg/kg Per Os ou I.V. en cas d'intolérance digestive, puis 70 mg/kg toutes les 4h Per os ou 50 mg/kg en 4h puis 100 mg/kg en 16h en I.V.). Ce traitement doit être prescrit au moindre doute, avant même d'avoir le résultat du dosage de paracétamolémie.

Le dosage viendra confirmer le diagnostic, et permettra d'apprécier le risque de lésion hépatique. Il est certain qu'il s'agit d'un traitement préventif, qui devient probablement inefficace voire inutile au stade d'IHC aiguë grave. (4)

Les autres toxiques comme le valproate de sodium, l'halothane, les champignons ne sont pas accessibles à un traitement spécifique.

II TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

1) Deux règles fondamentales :

1 - On ne peut artificiellement remplacer les fonctions hépatiques.

Plusieurs modalités thérapeutiques, appelées "héroïques", ont été utilisées au cours des 20 dernières années dans le traitement de l'IHC. Elles ont toutes été abandonnées, car aucune n'a fait la preuve de son efficacité (28). Toutefois, l'exsangui-notransfusion chez le jeune enfant et les plasmaphérèses (29) chez l'enfant plus âgé gardent des indications. L'intérêt de ces techniques palliatives est de corriger les troubles de l'hémostase et de pouvoir mettre en place un capteur de pression intra-cranienne. Enfin, ces techniques semblent pouvoir limiter les conséquences neurologiques (29) de l'IHC, permettant ainsi d'allonger le délai nécessaire pour trouver un greffon.

Il en est de même de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration. L'hémofiltration permet de pallier l'insuffisance rénale qui accompagne certaines insuffisances hépatiques majeures et de

soustraire l'eau en excès ; l'hémodiafiltration permet en outre de rétablir un équilibre humoral gravement perturbé(27).

2 - On ne doit administrer aucun médicament en cas d'IHC (en dehors des médicaments précédemment envisagés).

En effet leur toxicité hépatique et extra-hépatique est augmentée (4).

2) Traitement symptomatique des IHC graves de l'enfant :

o L'hypoglycémie est prévenue par une perfusion d'une solution de glucose dont le débit peut atteindre 1g/kg/h. En pratique il est souvent nécessaire de mettre en place une voie d'abord centrale pour éviter toute irrégularité de débit. Cette voie a également l'avantage de permettre les prélèvements sanguins sans avoir à ponctionner les vaisseaux ; sa pose n'est pas sans risque du fait des troubles de l'hémostase.

La perfusion de glucose peut être complétée par un apport entéral continu, au moyen d'une sonde gastrique ou duodénale. Les apports de protides sont limités à moins de 0,5g/kg/j. L'administration I.V. de lipides est contre-indiquée.

o Seul un syndrome hémorragique peut justifier la perfusion de PFC. Cette perfusion ne doit pas être prescrite de principe, afin de pouvoir apprécier l'évolution des facteurs de la coagulation. La persistance de l'effondrement des facteurs de la

coagulation et notamment du facteur V fait partie des critères majeurs de décision de transplantation (4).

Les hémorragies digestives sont prévenues par l'administration intra-gastrique d'anti-acides colloïdaux. Les antagonistes des récepteurs H2 comme la cimétidine ou la ranitidine sont formellement proscrits, car ils peuvent aggraver l'état neurologique, et ces médicaments ont une toxicité hépatique qui leur est propre (4). On utilisera plutôt l'association sucralfate-hydroxyde d'aluminium et de magnésium dont l'efficacité est clairement établie.

o L'œdème cérébral est prévenu par la restriction hydrique : les apports d'eau ne doivent pas dépasser 2ml/kg/h. Les facteurs aggravant l'encéphalopathie hépatique seront prévenus. On administre par voie orale ou rectale du lactulose et de la NEOMYCINE .

La ventilation artificielle devient nécessaire dès qu'apparaissent des troubles importants de la conscience. Le but est d'obtenir une PaCO₂ entre 25 et 30 mm Hg. La moitié supérieure du tronc est surélevée de 30°, la tête bien strictement sur la ligne médiane. L'enfant est calmé, les stimulations nociceptives sont réduites le plus possible. Si le coma s'approfondit sur le plan clinique et EEG, et dès que les conditions d'hémostase le permettent, il est possible de placer un capteur de pression extra-dural (25) pour surveiller le niveau de la pression intra-cranienne moyenne, tandis que la pression artérielle moyenne est suivie en permanence. Il importe en effet que la

pression de perfusion cérébrale (différence entre la P. art. et la P. intra-cranienne) demeure toujours \geq à 60mmHg. Les poussées d'HTIC sont combattues par une brève hyperventilation en O₂ pur, par des injections I.V. rapides de 0,25g/kg/dose de MANNITOL à 20 % (27). A l'heure actuelle se discute l'intérêt du flumazenil (= ANEXATE) à la dose de 10 ug/Kg/h dans la prise en charge de l'œdème cérébral, par le biais de son action sur le système GABA-ergique. Les barbituriques sont en principe contre-indiqués car ils modifient l'examen neurologique et L'EEG, principaux critères décisionnels d'une transplantation hépatique. Aucune étude n'a démontré l'efficacité des stéroïdes (12, 25). Leur seule indication reste les hépatites auto-immunes où ils sont associés à un traitement immunosuppresseur.

III TRANSPLANTATION HEPATIQUE :

1) Transfert dans un centre de transplantation :

La prise en charge des insuffisances hépatiques sévères et graves ne se conçoit qu'en unité de soins intensifs pour enfant, en relation avec un groupe de transplantation. Dans l'expérience de l'unité de soins intensifs pour enfant de Bicêtre, le décès survient en moyenne 3 jours après l'apparition de l'encéphalopathie. Or à l'heure actuelle, il faut un délai moyen de 2 à 3 jours pour trouver un greffon en urgence. La décision de transfert dans un centre de transplantation (10) doit donc être prise très précocement :

- dès qu'apparaissent les premiers signes cliniques ou électriques d'encéphalopathie hépatique,

- ou lorsqu'une fonte du volume hépatique est notée à plusieurs examens rapprochés,

- ou lorsqu'est constatée une chute des facteurs de la coagulation et notamment du facteur V, ou du temps de Quick, à moins de 50 % alors que la cholestase augmente.

En outre, un âge $<$ à 10 ans représente un critère péjoratif pour certains, que l'on doit prendre en compte parmi les éléments décisionnels de transplantation (14).

2) Indications :

o La 1ère difficulté à résoudre est de savoir qui transplanter.

Les chances de guérison spontanée d'une insuffisance hépatique aiguë chez l'enfant restent imprévisibles. On doit se fonder sur l'évolution d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, électro-physiologiques voire histologiques, pour prendre une décision. De façon schématique, cette décision est actuellement prise, lorsque sont réunis les critères suivants (12, 14) :

- encéphalopathie hépatique supérieure au stade II avec un EEG supérieur au type 2.
- et un facteur V inférieur à 20 %.

Ces critères sont nuancés par d'autres éléments, qui peuvent inciter à inscrire l'enfant plus précocement sur la liste de transplantation en urgence :

- une fonte rapide du volume du foie à plusieurs examens successifs ;
- l'apparition de convulsions, d'une ascite, d'un syndrome hépato-rénal ;
- fibrinogène $< 1\text{g/l}$, TP $< 20\%$;
- hyperbilirubinémie totale $> 425\text{ umol/l}$ (25 mg/dl) ou qui continue à s'élever alors que les transaminases se normalisent ;
- accidents hypoglycémiques, apparition d'une acidose lactique;
- hyperammoniémie $> 150\text{ umol/l}$;
- absence d'augmentation du taux d' α FP.

La cause de l'insuffisance hépatique influence également la décision. Seront candidats à une transplantation rapide, les enfants présentant une IHC aiguë grave secondaire au virus B, à une maladie de Wilson, ou dont la cause reste indéterminée. Dans ces cas en effet, les chances de guérison spontanée sont très faibles. Par contre, les hépatites A ont une chance de guérison spontanée plus importante que les autres hépatites fulminantes.

o Une fois la décision de transplantation prise, il est nécessaire de trouver un greffon en urgence.

---) Il faut savoir que l'on peut greffer un enfant avec le foie d'un donneur adulte, après hépatectomie de réduction.

En 1991, une moitié des greffons provenait de donneurs enfants et l'autre moitié de donneurs adultes. Il est difficile d'obtenir des greffons d'enfant, car ceux-ci meurent rarement de mort cérébrale. Plus fréquemment, le décès est secondaire à une hypoxie-ischémie, une défaillance multi-viscérale ou une infection, situation où le foie a trop souffert pour être utilisé. De plus, nombreux sont les parents qui refusent le don des organes de leur enfant. Ainsi on estime qu'un tiers environ des donneurs potentiels ne sont pas prélevés.

L'alternative est d'avoir recours à des greffons provenant de donneurs adultes. Ces greffons sont plus facilement accessibles grâce à la législation en vigueur et à la fréquence des accidents de la voie publique et des accidents vasculaires cérébraux, principales pathologies permettant d'obtenir des greffons de qualité.

Le problème de la taille du greffon est résolu par une hépatectomie de réduction, parfois très étendue. Le rapport des poids du donneur et du receveur détermine l'importance de la réduction. Si un rapport de 4/1 a été

initialement considéré comme la limite à ne pas dépasser, des réductions plus importantes ont été faites récemment, allant jusqu'à des rapports de 10/1 à 12/1. La réduction habituelle correspond cependant à une hépatectomie droite.(31)

En dépit de leur complexité, ces techniques de réduction ont un avantage : elles permettent de transplanter un greffon dont l'artère hépatique est de gros calibre. Le risque de thrombose de cette artère au décours de la transplantation, une des complications les plus graves de la TH, semble de ce fait pouvoir être réduit de moitié (14). Par contre, il existe un risque de saignement relativement important de la tranche de section au moment du déclampage (30), parfois difficile à contrôler. De plus, la position latéralisée donnée au pédicule hépatique implique une attention particulière à la réalisation des sutures, pour éviter toute torsion ou traction excessive des éléments vasculo-biliaires du receveur (31).

---) Récemment encore, la logistique complexe de la transplantation hépatique chez l'enfant, imposait d'effectuer dans un délai < 6 h (le plus souvent nocturne), le prélèvement du greffon, son transport vers le centre de transplantation, une éventuelle hépatectomie de réduction, l'implantation et la revascularisation du greffon. Un espoir est né à l'Université de Wisconsin aux Etats-Unis, où a

été mise au point une nouvelle solution de préservation, qui semble permettre de porter la durée maximale de sécurité pour l'ischémie froide de 6h à 12h voire plus (14). Un des avantages liés à cette durée plus longue, serait de permettre de rechercher une meilleure compatibilité entre donneur et receveur, puisque celle-ci ne repose actuellement que sur le groupe sanguin ABO - et en dehors de la "super-urgence", où il n'en est pas tenu compte (12, 30).

---) Enfin, la création sur les listes d'attente de France-Transplant et d'Euro-Transplant, d'une catégorie "super-urgence" ayant priorité absolue pour un greffon hépatique, quel que soit le centre où se trouve le donneur, et quel que soit le poids et le groupe sanguin de celui-ci, a été un réel facteur de progrès. Progrès insuffisant puisque quelques équipes étudient la possibilité d'utiliser temporairement un foie provenant d'une espèce différente ou de recourir à un greffon provenant d'un donneur vivant apparenté...

3) Contre-indications :

- Enfants dont les chances de récupération neurologique sont dépassées.

- Enfants présentant un tableau de défaillance multi-viscérale non contrôlée.

- IHC due à une maladie létale à court terme et qui ne sera pas guérie par la greffe (leucose par exemple).

4) Transplantation :

a) L'intervention : 3 phases.

1 - Phase d'hépatectomie.

2 - Phase d'anhépatie :

L'anastomose de l'artère hépatique (fig.2) est un temps particulièrement délicat, du fait du calibre des vaisseaux et du risque important de thrombose de l'artère. L'acidose, l'hyperkaliémie et l'hyperglycémie que l'on observe au déclampage sont le plus souvent transitoires et sans conséquences.

3 - Phase de reconstitution des voies biliaires.

b) Les suites opératoires :

1 - Le séjour en réanimation :

Cette période pose 2 sortes de problème. Les premiers sont communs à toute intervention chirurgicale majeure sur l'abdomen. Les seconds sont spécifiques à la transplantation : il s'agit de la mise en place de l'immunosuppression et du dépistage des 4 complications

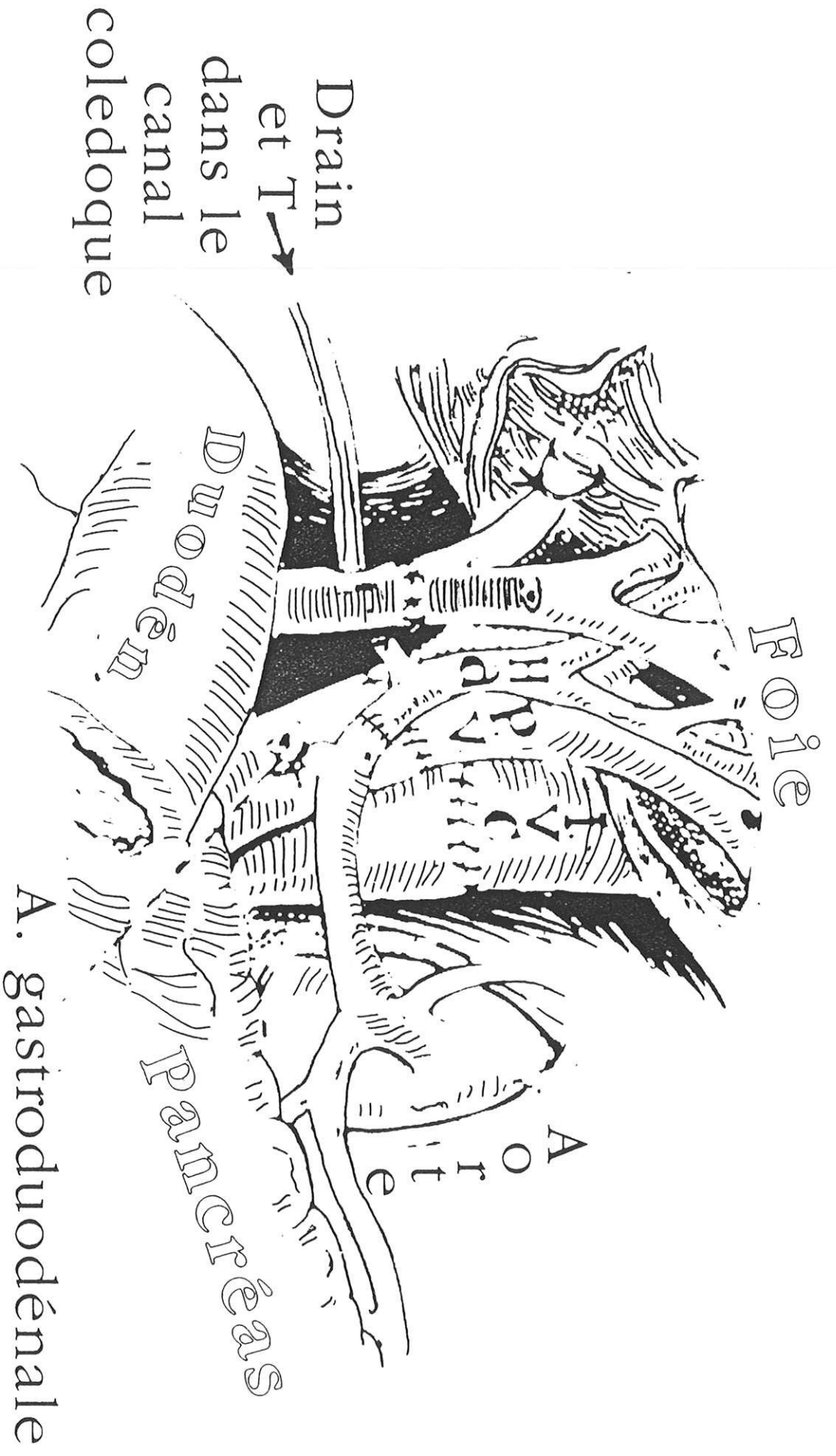


Figure - 2 - Dessin résumant les anastomoses vasculaires et biliaires.

majeures pouvant survenir.

---) L'immunosuppression : (2)

Elle est débutée au cours de l'intervention par l'injection I.V. de corticoïdes (METHYLPREDNISOLONE) : 10 mg/kg et d'AZATHIOPRINE : 2 mg/kg/jour. En post-opératoire, les corticoïdes sont prescrits à doses rapidement dégressives, l'azathioprine est poursuivie et la ciclosporine est débutée dès que l'hémodynamique est stable et la fonction rénale normale (soit 1 à 3 jours après l'intervention). La posologie de la ciclosporine est progressivement augmentée en fonction des taux sanguins.

---) 4 complications sont à redouter durant cette période :

- Mauvais fonctionnement initial du greffon :

Suspecté devant des chiffres élevés de transaminases associés à des facteurs du complexe prothrombique demeurant $<$ à 30 %, il peut conduire à une retransplantation en urgence.

- Thrombose de l'artère hépatique :

Il s'agit d'une complication redoutable car elle conduit à la retransplantation à plus ou moins long terme en raison de la nécrose des voies biliaires. La thrombose est favorisée par l'utilisation de greffons provenant d'enfants âgés de moins d'un an. Elle survient le plus souvent durant la 1ère semaine post-opératoire. Elle peut se révéler par

un tableau d'IHC aiguë analogue à un dysfonctionnement primaire du greffon. Plus souvent, elle est complètement asymptomatique ou se manifeste par des signes non spécifiques comme une augmentation des transaminases ou une accentuation de la cholestase. C'est pourquoi elle doit être quotidiennement dépistée par l'écho-doppler (8).

- Rejet précoce :

Il se manifeste souvent, à la fin de la 1ère semaine, par l'apparition d'une hépatomégalie ferme, l'apparition ou l'accentuation d'une ascite, de la fièvre et surtout une augmentation des transaminases. Après avoir obtenu la preuve du rejet par une biopsie hépatique à l'aiguille, le traitement comporte l'administration pendant 3 jours d'embols quotidiens de méthylprednisolone. En cas d'échec, un traitement par Ac monoclonaux (orthoclone OKT3) est donné pendant 10 jours. En cas d'échec, une retransplantation peut se discuter (2, 8).

Remarque : La maladie du GVH est rare après transplantation hépatique chez l'adulte par rapport à l'enfant. Une hypothèse est qu'un pool important de cellules immunologiquement compétentes est greffé chez l'enfant -surtout s'il s'agit d'un foie réduit- et à un moment où ses fonctions immunologiques propres sont défailantes. Il semble donc nécessaire de réaliser une dissection méticuleuse du pédicule hépatique pour retirer le maximum de

ganglions lymphatiques visibles et éviter la maladie du GVH (30).

- Infection bactérienne, fongique ou virale (30)

2 - La période intermédiaire :

(en unité de soins conventionnelle)

Cette période est mise à profit pour équilibrer le traitement immunosuppresseur. La méthylprednisolone I.V. est remplacée par la prednisone donnée par voie orale à des doses lentement décroissantes, aboutissant à une dose quotidienne de 0,5 mg/kg/j à la fin du 1er mois. La ciclosporine I.V. est remplacée progressivement par la ciclosporine orale dès que la bilirubine sérique est normale. Les doses de ciclosporine peuvent varier de 5 à 31 mg/kg/j (moyenne : 12,7 mg) dans l'expérience de Bicêtre. L'azathioprine a été arrêtée lors de l'équilibration de la ciclosporine.

3 complications sont redoutées durant cette période :

- Rejet :

Il se manifeste par une augmentation des transaminases. Si elle demeure modérée (< 3 fois la normale), elle peut être contrôlée par une hausse des doses de ciclosporine. En revanche, une augmentation nette des transaminases nécessite une biopsie hépatique. Si le rejet est confirmé, la conduite est la même qu'en cas de rejet précoce.

- Infection à CMV :

Actuellement lorsque la sérologie du receveur est négative pour le CMV avant transplantation et que la sérologie du donneur est positive ou inconnue pour le CMV, ou lorsque du sang potentiellement positif pour le CMV a été transfusé, des Ig anti-CMV sont données à raison de 500 U/kg par voie I.V. le jour de la greffe puis tous les 8 jours.

Une infection à CMV doit être dépistée par des examens faits 1 fois/semaine jusqu'au 20^e jour, puis 2 fois/semaine. Une primo-infection asymptomatique n'est pas traitée, et la ciclosporine est maintenue à la limite inférieure du seuil d'efficacité thérapeutique. Une infection symptomatique est traitée par DHPG \pm CYMEVAN et diminution des doses de ciclosporine. Une infection grave est traitée par DHPG, Ig anti-CMV et arrêt de la ciclosporine (2).

L'infection est souvent liée au rejet ou à son traitement.

- Complications biliaires. (2, 8)

3 - Surveillance à moyen et long terme :

La surveillance clinique et biologique, d'abord hebdomadaire en consultation externe, est progressivement espacée.

La corticothérapie peut être donnée de façon discontinue 1 jour sur 2, à partir de la fin du 3^e mois et encore diminuée. La ciclosporine peut également être diminuée : les concentrations plasmatiques augmentant pour

une dose fixe. L'objectif étant d'obtenir un bilan hépatique normal avec la dose de ciclosporine la plus basse possible.

2 complications sont toujours possibles : une infection opportuniste ou une atteinte hépatique pouvant témoigner d'un rejet toujours possible, même à distance.

Dans la majorité des cas, l'enfant mène une vie normale et retourne à l'école dans les semaines qui suivent la transplantation.

2 incertitudes demeurent à long terme :

- le risque d'atteinte rénale en raison de la toxicité de la ciclosporine,
- le risque de tumeur maligne lié à l'immunosuppression prolongée. (2, 8).

5) Résultats :

La transplantation hépatique est venue bouleverser le pronostic des IHC graves de l'enfant, et actuellement on peut espérer sauver par ce biais la majorité des enfants. Sur 37 enfants admis pour IHC grave à l'hôpital Bicêtre de Paris, de 1985 à 1991, l'indication de transplantation a été posée chez 21. Elle fut réalisée avec succès dans 15 cas, ce qui porte les chances de survie par ce traitement à plus de 71 %. (10)

Le problème de la récurrence de la maladie initiale sur le greffon mérite d'être mentionnée. L'infection à virus B ne récidive jamais sur un mode fulminant. Les hépatites graves à virus A

ne récidivent pas sur le greffon. On manque actuellement de recul pour connaître le risque de récurrence de l'hépatite non A-non B après transplantation. Les hépatites auto-immunes guérissent en règle sans séquelles. Les maladies métaboliques comme la tyrosinémie héréditaire, le déficit en OCT sont définitivement guéries après transplantation. Il en est de même de la maladie de Wilson qui peut cependant laisser derrière elle des séquelles neurologiques.

6) En cas d'évolution défavorable :

Il est de règle de conserver à - 20°C des urines, du plasma et du LCR, et de faire un prélèvement de foie immédiatement post-mortem, pour examens histologique, enzymologique ou de biologie moléculaire, examen au microscope électronique, ainsi qu'un prélèvement de peau pour culture de fibroblastes.

IV TRAITEMENT PREVENTIF ET ATTITUDE VIS A VIS DE L'ENTOURAGE :

1) L'hépatite virale A :

o Transmise par voie digestive sur le mode féco-oral, la prévention repose d'abord sur des mesures d'hygiène.

o Le virus de l'hépatite A n'est pas transmis au fœtus pendant la grossesse. L'enfant peut être contaminé à la naissance, uniquement si la mère est en cours d'hépatite A au moment de l'accouchement ou peu après. Dans ce cas, une injection

I.M. de 1ml de γ - globulines standards sera pratiquée à la naissance chez l'enfant. (6)

Plus tard, face à un cas d'hépatite A, la prévention repose également sur les γ -globulines, à la dose de 0,2 à 0,3 ml/kg (mini. : 2ml, maxi. : 10 ml) en I.M. L'efficacité démontrée de cette mesure dépend largement de sa précocité : elle doit être réalisée dans les 15 jours qui suivent le contact présumé. Elle s'adresse uniquement à l'entourage familial, et n'est pas indiquée en cas de contacts occasionnels comme l'école ou le voisinage plus lointain. La protection dure environ 6 mois. (13, 22)

o Un vaccin efficace contre l'hépatite A est maintenant disponible : HAVRIX.

---) Principe :

vaccin entier inactivé.

commercialisé depuis le 08/10/92.

---) Indications chez l'enfant :

Il est recommandé avant un séjour dans une zone de forte endémie (Afrique, Asie, Europe de l'est) et en cas de contacts directs avec des personnes infectées.

---) Modalités et réponse :

2 injections I.M. dans le deltoïde espacées de 15 à 30 jours, et rappel 6 à 12 mois après la 1ère injection de primo-vaccination. On obtient

une protection efficace dans presque 100 % des cas, dès la 2^e injection, et estimée actuellement à au moins 10 ans.

---) Tolérance :

Quelques effets secondaires bénins et de courte durée ($\leq 24h$) :

- * endolorissement transitoire +/- signes irritatifs : 30 % des cas.
- * maux de tête, fièvre modérée, malaise ≤ 10 % des cas.

2) L'hépatite virale B :

Le traitement préventif repose chez l'enfant comme chez l'adulte, sur des mesures d'hygiène, la vaccination, ou la sérovaccination avec cependant un cas particulier : La prévention de l'infection périnatale.

a) Infection périnatale et prévention :

1 % des femmes enceintes en France sont Ag HBs +.

La transmission du virus de l'hépatite B (VHB) se fait habituellement lors de l'accouchement ou dans les mois qui le suivent, avec un faible risque si l'Ag HBs est isolé, mais proche de 100 % si les marqueurs de répllication sont présents (Ag HBe et ADN viral). La contamination résulte de contacts avec le sang ou des sécrétions

infectantes. La transmission périnatale du VHB peut être également le fait d'une hépatite aiguë B survenue en cours de grossesse. Dans ce cas, le risque de transmission est nul si l'hépatite s'est développée au 1er trimestre de la grossesse ; il est en revanche très élevé en cas d'hépatite au 2è ou 3è trimestre. Là encore, la transmission se fait lors de l'accouchement ou après. Les cas de transmission in utéro semblent très rares. Bien qu'il n'y ait pas de foetopathie décrite, la découverte dans le sang du cordon de l'Ag HBs et récemment de l'ADN du VHB, constitue un argument en faveur d'une transmission transplacentaire qui n'excéderait pas 5 % des cas (15). La transmission périnatale du VHB est associée à un risque élevé de portage chronique du virus chez l'enfant (6, 24).

La prévention du portage du VHB acquis à la naissance est de nos jours possible et efficace. La détection du VHB pendant la grossesse est la 1ère étape pour diminuer l'infection de l'enfant. Cette détection est devenue obligatoire par le dosage systématique de l'Ag HBs au cours du 6è mois de grossesse (décret du 16.02.92).

Tous les enfants nés de mère Ag HBs + doivent être protégés, qu'il s'agisse chez la mère d'une hépatite aiguë ou d'un portage chronique du VHB. Cette protection repose habituellement sur la séro-vaccination très précoce

du nouveau-né (au mieux dans les 3 premières heures de vie).
Selon le statut répliatif de la mère, 2 protocoles de séro-
vaccination sont proposés : (15)

1 - Mère avec Ag HBe négatif :

(80 à 90 % des cas en France)

J 0 : 1 ml de γ globulines spécifiques anti-HBs (100 U/ml)
en I.M. et 1ère dose vaccinale en S.C. en 1 autre
point du corps.

J 30 : 2è dose vaccinale.

J 60 : 3è dose vaccinale.

J360 : 1ère injection de rappel

2 - Mère avec Ag HBe positif :

(10 à 20 % des cas en France)

J 0 : 2 ml de γ globulines spécifiques anti-HBs et 1ère
dose vaccinale.

J 30 : 2 ml de γ globulines spécifiques anti-HBs et 2è
dose vaccinale.

J 60 : 3è dose vaccinale.

J360 : 1ère injection de rappel.

Une telle protection est efficace dans 90 à 95 % des cas.

b) Vaccination (rappel) :

- Principe et vaccins :

Le principe de la vaccination contre le VHB repose sur l'inoculation d'Ag HBs, destinée à induire la production d'Ac anti-HBs neutralisants.

2 types de vaccin existent actuellement sur le marché : des vaccins dérivés du plasma (HEVAC B) et des vaccins produits par génie génétique, par la levure (ENGERIX B) ou par cellules de hamster (GEN HEVAC B).

- Indications :

Dans le cas de l'enfant, la vaccination est associée à la séroprophylaxie à la naissance si la mère est Ag HBs+. Mais elle peut être faite isolément dans un contexte à risque, chez des enfants destinés à recevoir du sang ou des dérivés du sang, chez les pensionnaires d'institutions pour enfants handicapés ou avant un voyage en pays de forte endémie (région inter-tropicale).

- Modalités et réponse :

3 injections S.C. à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel à 1 an, puis tous les 5 ans. Ses résultats sont bons, puisque 95 % des sujets sains vaccinés produisent des Ac anti-HBs (24). Toutefois la vaccination ne procure une protection efficace qu'au bout de 2 mois.

- Tolérance : excellente

* réaction locale = 10 % des cas.

* réaction fébrile \leq 1 % des cas.

- Il faut insister sur la vaccination de tous les sujets appartenant à un groupe de haute prévalence pour le virus B, et rappeler que la grossesse n'est pas une contre-indication à la vaccination.

3) Hépatite aiguë et grossesse débutante :

La survenue d'une hépatite aiguë durant les 1ers mois de grossesse doit faire rechercher une infection par :

- le virus de l'hépatite A ---) pas de risque pour le fœtus.
- le virus de l'hépatite B ---) sérologies répétées jusqu'à l'apparition des Ac anti-HBs. Si l'Ag HBs persiste, on est ramené au cas précédent.
- le CMV ---) IVG à discuter en raison du risque de foetopathie.
- le toxoplasme ---) traitement.

4) Autres formes d'hépatites :

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

Les décompensations aiguës de la maladie de Wilson sont prévenues par le traitement par D-PENICILLAMINE.

Les insuffisances hépatiques graves secondaires aux intoxications au paracétamol, peuvent être prévenues par la N-ACETYLCYSTEINE. Enfin la survenue de vomissements et d'une altération du bilan hépatique doit faire arrêter un éventuel traitement par valproate de sodium. En règle générale, toute IHC chez un enfant sous traitement quel qu'il soit, amène à discuter la responsabilité des médicaments dans la genèse de l'atteinte hépatique, et à arrêter ceux-ci au moindre doute.

CONDUITE à TENIR

en

URGENCE

face à un enfant présentant une insuffisance
hépato-cellulaire aigüe grave

Le temps étant compté, chaque étape du schéma suivant, doit être rigoureusement respectée, mais brève.

- Examen clinique : (13, 22)

* Interrogatoire soigneux de l'entourage :

Il recherche :

o les antécédents personnels et familiaux de l'enfant (décès par IHC grave, ictère récent dans l'entourage en particulier),

o une prise médicamenteuse ou une exposition à un agent toxique,

o l'appartenance à 1 groupe à risque (hépatite B).

* Examen clinique :

Il est général, mais s'attache particulièrement à l'étude du débord hépatique et de la consistance du foie, à la recherche de signes d'IHC et d'HTP. L'examen neurologique doit être très rigoureux. Des signes discrets comme un saignement prolongé aux points de piqûre ou des troubles du comportement faits de somnolence diurne, d'insomnie nocturne et d'une certaine désorientation temporo-spatiale doivent attirer l'attention en début d'évolution.

- Examens complémentaires :

* Examens biologiques : (1)

Dans le même temps, un certain nombre de prélèvements sanguins et urinaires doivent être réalisés.

Les uns ont pour but d'apprécier le retentissement de l'atteinte hépato-cellulaire :

- NFS + plaquettes.
- Bilan de coagulation (TP, fibrinogène, facteurs II, V, VII et X).
- Transaminases, phosphatases alcalines, γ GT, bilirubine.
- Glycémie
- Ionogramme sanguin et urinaire
- Fonction rénale
- Equilibre acido-basique.
- Albuminémie
- Ammoniémie
- α FP
- Dosage du complément.

Les autres sont orientés vers la recherche d'une cause :

- Chez le nourrisson : (3) (< 3 mois)
 - o sérologies virales : CMV, HSV et HBV
 - (à partir de 1 mois 1/2) : Ag HBs et

- Ac anti-HBc (échovirus, EBV, VZV, coxsackie, adénovirus suivant le terrain),
 - o prélèvement de sang pour dépistage de la galactosémie.
 - o prélèvement d'urine pour dosage de la succinyl-acétone.
 - o dosage des acides aminés.
- Chez l'enfant : (3)
- o sérologies virales : HAV (IgM anti-HAV), HBV (Ag HBs et Ac anti-HBc), HCV, EBV, CMV.
 - o dosage du paracétamol.
 - o dosage du cuivre sérique et urinaire, et de la céruloplasmine sérique.
 - o dosage des FAN, Ac anti-RE, anti-muscle lisse, anti-cytosol et anti-mitochondries.

* Autres examens complémentaires :

Une échographie abdominale et un EEG sont effectués en attendant les lers résultats du bilan biologique.

- Mesures thérapeutiques :

La présence de troubles neurologiques et/ou un un facteur $V < 50 \%$ font que l'enfant doit être transféré rapidement vers un centre de transplantation hépatique. Avant ce transfert, un certain nombre de mesures thérapeutiques doivent être mise en oeuvre : (1)

- 1) Arrêt de l'alimentation.
- 2) Mise en place d'un cathéter veineux central (avec le maximum d'aseptie).
- 3) Perfusion continue de sérum glucosé à 10 ou 15 %, de débit variable (maxi. 1g/kg/heure) en fonction du bilan et contenant des électrolytes.
- 4) S'il existe un syndrome hémorragique, administration de PFC hépariné (2ml/100ml de plasma) pour éviter une CIV. Une exsanguino-transfusion de sang frais hépariné (1ml/100ml de sang) est parfois nécessaire lorsqu'il existe un syndrome hémorragique clinique grave.
- 5) Très tôt, dès qu'apparaissent des troubles de la conscience, l'enfant doit être intubé et ventilé.
- 6) En cas de poussées d'HTIC, le traitement repose sur une brève hyperventilation en O₂ pur, et/ou des injections I.V. rapides de 0,25g/kg de MANNITOL à 20 %.

7) Un certain nombre de médicaments doivent être proscrits: sédatifs, tranquillisants, diurétiques, corticostéroïdes susceptibles d'entraîner un catabolisme endogène et surtout de favoriser des complications infectieuses, antibiotiques (β -lactamines), fractions coagulantes concentrées et activées du fait d'un risque de CIV.

Ces mesures prises, l'enfant est transféré par SAMU vers un centre de transplantation hépatique. Là les mesures thérapeutiques sont complétées par :

- mise en place d'un capteur de pression intracranienne et d'un capteur destiné à mesurer la pression veineuse centrale.
- maintien d'un apport calorique sous forme essentiellement glucido-lipidique.
- prévention des hémorragies digestives.
- prise en charge de complications éventuelles.

L'enfant est examiné plusieurs fois/jour, les bilans biologiques répétés. Et c'est suivant l'évolution que l'enfant devra être transplanté ou aura une guérison spontanée...

ABBREVIATIONS

α FP	: alpha - foeto - protéine
CIVD	: coagulation intra-vasculaire disséminée.
HTIC	: hypertension intra-cranienne
HTP	: hypertention portale
IHC	: insuffisance hépato-cellulaire
PBH	: ponction-biopsie hépatique
PFC	: plasma frais congelé
TH	: transplantation hépatique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 ALAGILLE D., ODIEVRE M. - Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Flammarion Médecine-sciences, 1978.
- 2 BERNARD O., HOUSSIN D., VALAYER J. - Aspects pratiques de la surveillance après transplantation hépatique. Arch. Fr. Pédiatr., 1988, 45, 749-54.
- 3 BERNARD O. - Attitude pratique dans les hépatites aiguës de l'enfant. Arch. Fr. Pédiatr., 1988, 45, 379-80.
- 4 BERNUAU J. - Insuffisance hépatocellulaire aiguë grave. Réanimation et Médecine d'urgence. Société de Réanimation de langue française, éd. Paris. Expansion scientifique française, 1987, 349-69.
- 5 BOUDHINA T., YEDES A., BEN BECHER S., HAMZA H., HAMZA M., HAMZA B. Insuffisance hépatique sévère de l'enfant, facteurs de pronostic : à propos de 11 observations. La Tunisie Médicale, Août/Septembre 1989, vol. 67, n° 8/9.
- 6 DESCOS B., LACHAUX A., HERMIER M. - Prévention des infections périnatales aux virus des hépatites A, B et non A-nonB. Pédiatrie, 1987, 42, 3-5.
- 7 DEVICTOR D - Les insuffisances hépatiques aiguës de l'enfant. Arch. Fr. Pédiatr., 1990, 47, 766-8.

- 8 DEVICTOR D., BERNARD O., VALAYER J., HOUSSIN D. - La transplantation hépatique chez l'enfant. Ann. Pédiatr. (Paris), 1991, 38, n° 10, 669-72.
- 9 DEVICTOR D., DEBRAY D. et le Groupe Pédiatrique de Transplantation hépatique des Hôpitaux Bicêtre-Cochin - Hépatites aiguës graves de l'enfant. Ann. Pédiatr. (Paris), 1991, 38, n° 10, 665-67.
- 10 DEVICTOR D., ROUSSET A., DEBRAY D., TAHIRI C. - Insuffisances hépatiques aiguës graves de l'enfant -Editions techniques- Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Pédiatrie, 4060 A20, 1992, 8p.
- 11 DULAC O, DUPUY JM., HADCHOUEL M., ALAGILLE D. - Hépatites virales sévères de l'enfant : évolution et pronostic. Arch. Fr. Pédiatr., 1978, 35, 230-41.
- 12 EDMOND JC., ARAN PP., WHITINGTON PF., BROELSCH CE., BAKER AL. - Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. Gastroenterology, 1989, 96, 1583-8.
- 13 HERMIER M., DESCOS B. - Diagnostic et conduite à tenir en présence d'une hépatite virale aiguë de l'enfant. Pédiatrie, 1990, 45, 445- 9.
- 14 HOUSSIN D., VALAYER J., BERNARD O. - Transplantation hépatique chez l'enfant. La Presse Médicale, 4 Novembre 1989, 18, n° 36, 1778-80.

- 15 JOUANOLLE H., BRISSOT P. - Transmission des virus (de A à E) et prévention. Rev. Prat. (Paris), 1990, 40(18), 1660 - 6.
- 16 KARCHER C., ROUSSELOT JM., LEFEBVRE E., VIDAILHET M. - Déficit en hydroxy - méthylglutaryl - coenzyme A lyase révélé par un syndrome de Reye chez une fille de 3 ans. Pédiatrie, 1993, 48, 385-387.
- 17 LACHAUX A. - Les hépatites auto-immunes de l'enfant. Pédiatrie, 1992, 47, 671-75.
- 18 MIGUET JP., COAQUETTE A., BRESSON-HADNI S., LAB M. - Les autres hépatites à virus. Rev. Prat. (Paris), 1990, 40 (18), 1656-9.
- 19 NAVELET Y., GIRIER B., CLOUZEAU J., DEVICTOR D, WOOD CH. Insuffisance hépato-cellulaire aiguë grave de l'enfant : aspects EEG pronostiques. Neurophysiol. Clin., 1990, 20, 237-45.
- 20 NUSINOVICI V., CRUBILLE C., OPOLON P., TOUBOUL JP., DARNIS F., CAROLI J. - Hépatites fulminantes avec coma : complications, évolution et pronostic. Revue de 137 cas. Gastroentérol. Clin. Biol., 1977, 1, 861-73.
- 21 ODIEVRE M. - Maladie de Wilson. Encycl. Méd. Chir., Paris, Pédiatrie, 4059 R10, 9-1983.

- 22 ODIEVRE M., LABRUNE Ph. HUGUET P. - Hépatites aiguës virales de l'enfant : conduite à tenir. Ann. Pédiatr. (Paris), 1989, 36, n° 9, 581-4.
- 23 OTTE JB., DE VILLE DE GOYET J., DE HEMPTINNE B., MOULIN D. et col. - La transplantation hépatique chez l'enfant. Situation en Europe et résultats personnels chez les 100 premiers patients. Arch. Fr. Pédiatr., 1988, 45, 719-25,
- 24 PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX D. - Hépatite à virus B. Epidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, principes de traitement. Rev. Prat. (Paris), 1992, 42,5, 616-24.
- 25 PSACHAROPOULOS HT, MOWAT AP., DAVIES M., PORTMANN B., SILK DBA, WILLIAMS R. - Fulminant hepatic failures in childhood. An analysis of 31 cases. Archives of Disease in Childhood, 1980, 55, 252-8.
- 26 RAYET I., TEYSSIER G., DAMON G., FRAPPAZ D., COLMANT A., POZZETTO B. Hépatite fulminante à virus A chez l'enfant. A propos de 4 observations. Pédiatrie, 42, 1987, 37-40.
- 27 ROUSSET A., HUAULT G. - Réanimation pré- et postopératoire au décours des transplantations hépatiques. Pédiatrie, 1993, 48, 145-9.
- 28 RUEFF B. - Traitements actuels de l'insuffisance hépato-cellulaire aiguë grave. Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1974, 63, 93-6.

- 29 SHIN K et COL. - Survival rate in children with fulminant hépatitis improved by a combination of twice daily plasmapheresis and intensive conservative therapy. Journal of Pédiatric Gastroentérology and Nutrition, 1989, 9, 163-6.
- 30 TAN KC., MONDRAGON RS., VARGAS V. et col. - Liver transplantation for fulminant hépatic failure and late-onset hépatic faillure in children. Br. J. Surg., 1992, vol. 79, Novembre, 1 92-94.
- 31 VALAYER J., GAUTHIER F., YANZA Th., DE DRENZY O., JACOLOT D., DUBOUSSET A.M. - Transplantation hépatique chez l'enfant. Nouvelle activité d'un service de Chirurgie Pédiatrique. Evaluation après 18 mois. Ann. Chir., 1990, 44, n° 10, 817-23.
- 32 WILLIS C. MADDEY - Transplantation of the liver. Elsevier Science Publishing, 1988.



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
OBSERVATIONS : Présentation et commentaires.....	13
Observation N° 1 : Thérèse F.	14
Observation N° 2 : Hayrettin T.	21
Observation N° 3 : Khadra C.	27
Observation n° 4 : Zorha A.	31
Observation n° 5 : Guillaume G.	36
DONNEES de la LITTERATURE	42
A - DEFINITIONS	43
B - DIAGNOSTIC	44
I CLINIQUE	44
1) Chez le nourrisson	44
2) Chez l'enfant	44
Mode de présentation	44
Encéphalopathie hépatique	45
II CRITERES PARACLINIQUES	50
1) Hyperbilirubinémie totale et conjuguée	50
2) Elevation des transaminases (ALAT et ASAT)....	50

3) Troubles de l'hémostase	50
4) Autres anomalies biologiques	51
III DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	51
C - ETIOLOGIES	53
I DURANT LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE	54
1) IHC aiguës graves d'origine virale	54
2) Principales maladies métaboliques héréditaires responsables d'IHC	54
a) Galactosémie	54
b) Intolérance héréditaire au fructose..	55
c) Tyrosinémie héréditaire	55
d) Hémochromatose périnatale	56
II APRES LES 3 PREMIERS MOIS DE VIE	56
1) Hépatites virales	56
2) Agents toxiques	57
a) Acétaminophène (= Paracétamol)	57
b) Valproate de Sodium	57
c) Halothane	58
d) Champignons (A. phalloïdes)	58
3) IHC fulminantes d'origine métabolique	58
a) Maladie de Wilson	59
b) Déficit en ornithyl-carbamyl-transférase	60

4) Causes plus rares d'insuffisances hépatiques	
aiguës	61
a) Hépatites auto-immunes	61
b) Maladies hématologiques	61
c) Causes vasculaires	62
D - PRINCIPALES COMPLICATIONS ET CAUSES DE DECES	63
I OEDEME CEREBRAL	63
II TROUBLES DU SYSTEME CARDIO-RESPIRATOIRE	63
III COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES	63
IV INFECTIONS	64
V INSUFFISANCE RENALE AIGUE	64
VI COMPLICATIONS METABOLIQUES	64
VII ICTERE NUCLEAIRE	65
VIII PANCREATITE AIGUE	65
E - PRISE EN CHARGE	66
I EVALUATION ET SURVEILLANCE CLINIQUE	66
II EVALUATION ET SURVEILLANCE PARACLINIQUE	66
1) Examens à visée étiologique	66
2) Surveillance paraclinique	67
a) Examens biologiques	67
b) Examens neurophysiologiques	69
c) Echographie abdominale	70
d) Biopsie hépatique	70

F - TRAITEMENT	72
I TRAITEMENT SPECIFIQUE DE L'AFFECTION SOUS-JACENTE...	72
1) Insuffisances hépatiques d'origine métabolique	72
a) Galactosémie congénitale et intolérance héréditaire au fructose	72
b) Déficit en ornithyl-carbamyl-transférase	72
c) Tyrosinémie Hériditaire	72
d) Maladie de Wilson.....	73
2) Insuffisances hépatiques d'origine infectieuse et inflammatoire	73
3) Insuffisances hépatiques d'origine toxique ..	74
II TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	75
1) Deux règles fondamentales	75
2) Traitement symptomatique des IHC graves de l'enfant	76
III TRANSPLANTATION HEPATIQUE	78
1) Transfert dans un centre de transplantation ..	78
2) Indications	79
3) Contre - indications	83
4) Transplantation	84
a) L'intervention	84
b) Les suites opératoires	84
5) Résultats	90
6) En cas d'évolution défavorable	91

IV TRAITEMENT PREVENTIF ET ATTITUDE VIS A VIS DE L'ENTOU-

RAGE	91
1) Hépatite virale A	91
2) Hépatite virale B	93
a) Infection périnatale et prévention ...	93
b) Vaccination (rappel)	96
3) Hépatite aiguë et grossesse débutante	97
4) Autres formes d'hépatites	97

CONDUITE A TENIR EN URGENCE

face à un enfant présentant une IHC aiguë grave	99
---	----

TABLE des ILLUSTRATIONS

THOMAS E. STARZL	12
CORDIANO C., NARDI GL. - Atlas en couleur de chirurgie digestive. Piccin.	
HEPATITE FULMINANTE (foie, trichrome, x 50) (autopsie)	24
ALAGILLE D., ODIEVRE M. - Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Flammarion Médecine-sciences, 1978.	
MALADIE DE WILSON (foie, hémateïne éosine, x 200)	30
Même référence.	
SYNDROME DE REYE (foie, trichrome, X 140)	38
Même référence.	
DIFFERENTS ASPECTS EEG OBSERVES AU COURS DE L'EVOLUTION DE L'IHC	
AIGUE GRAVE ET CLASSES DU TYPE 1 AU TYPE 5	47
NAVELET Y, GIRIER B., CLOUZEAU J., DEVICTOR D., WOOD Ch. IHC aiguë grave de l'enfant : aspects EEG pronostiques Neurp̃hysiol. Clin., 1990, 20, 237-45.	
DESSIN RESUMANT LES ANASTOMOSES VASCULAIRES ET BILIAIRES.....	85
CORDIANO C., NARDI GL. - Atlas en couleur de chirurgie digestive. Piccin.	

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 6

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

VESVAL (Marie-Laure). — Les hépatites fulminantes chez l'enfant. A propos de 5 observations. — 117 f. ; ill. ; tabl. 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1994).

RESUME :

Les observations de cinq enfants admis au Centre Hospitalier de Limoges pour insuffisance hépatique aiguë grave sont rapportées.

Une hépatite fulminante ou subfulminante est une hépatite aiguë dont le taux de prothrombine a diminué au-dessous de cinquante pour cent de la normale et qui est compliquée d'encéphalopathie hépatique.

Chez l'enfant, les hépatites virales représentent plus de la moitié des causes d'insuffisances hépatiques aiguës graves. Les autres étiologies étant dominées par les insuffisances hépatiques d'origine métabolique et d'origine toxique.

Les hépatites aiguës graves de l'enfant évoluent spontanément vers la mort dans plus de soixante pour cent des cas ; la principale complication étant l'œdème cérébral. La transplantation hépatique est venue bouleverser cette évolution et actuellement on peut espérer guérir la majorité des malades.

Un schéma de la conduite à tenir en urgence face à un enfant présentant une insuffisance hépato-cellulaire aiguë grave est ainsi proposé.

MOTS-CLES :

- Hépatites fulminantes.
 - Enfant.
 - Transplantation hépatique.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur BOULESTEIX.
Juges : Monsieur le Professeur BOUQUIER.
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR.
Monsieur le Professeur SAUTEREAU.
