

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE de MEDECINE



Année 2009

Thèse N° 3205/14

**HEMOCHROMATOSE PERINATALE :  
COMMENT REALISER LE DIAGNOSTIC**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 2 Avril 2009

par

**Sophie HEISSAT**

Née le 28 Septembre 1978 à Eaubonne (95)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 144169 7

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Mme le professeur Anne LIENHARDT- ROUSSIE.....Président  
Mr le professeur Lionel DE LUMLEY-WOODYEAR.....Juge  
Mr le professeur Frédéric GOTTRAND.....Juge  
Mr le professeur Thierry LAMIREAU.....Juge  
Mr le docteur Pierre BROUE.....Membre invité  
Mme le docteur Dominique DEBRAY.....Membre invité  
Mr le docteur Vincent GUIGONIS.....Directeur de thèse  
Mme le docteur Jane LANGUEPIN.....Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sunombre 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

## REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE  
Chef du service de Pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges  
*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour l'enseignement dont j'ai pu bénéficier dans son service.*

A Monsieur le Professeur Lionel DE LUMLEY-WOODWEAR  
Service de pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour les quatre années passées dans son service.*

A Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND  
Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie tout particulièrement de votre accueil à Lille, de votre disponibilité et de la qualité de votre enseignement au cours de ces six mois.*

A Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU  
Chef du service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, CHU, Bordeaux  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

A Monsieur le Docteur Pierre BROUE  
Service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital des enfants, CHU Toulouse  
*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

A Madame le Docteur Dominique DEBRAY  
Service d'hépatologie pédiatrique, Kremlin-Bicêtre  
*Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et pour son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.*

A Monsieur le Docteur Vincent GUIGONIS  
Service de pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges  
*Vincent merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet passionnant il y a deux ans et m'avoir encouragé depuis. Merci pour ta grande disponibilité, ta rigueur, ta curiosité et ton encadrement dans ce travail. Merci d'avoir su me pousser dans mes retranchements. Merci de ton indulgence sur mon incompétence informatique. Te dire que c'est un honneur pour moi de pouvoir travailler à tes côtés et te remercier au delà de ce travail de m'avoir fait partager tes compétences durant ces quatre années.*

A Madame le Docteur Jane LANGUEPIN  
Service de pédiatrie, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges  
*Jane, merci pour ton soutien de chaque instant, merci de m'avoir redonné confiance quand il le fallait, merci de m'avoir fait découvrir et aimer la gastroentérologie pédiatrique, merci de ton enseignement. Merci d'être pour moi l'exemple du médecin que je veux être. Avec toute mon affection.*

**Je tiens également à remercier,**

L'UF de Recherche Clinique et Biostatistique du CHU Limoges et spécialement le Dr. Benoit Marin.

Tous les médecins du service de Pédiatrie de Limoges qui m'ont enseigné la pédiatrie au cours de ces années d'internat avec une affection particulière pour le Dr Clothilde Thuillier, le Dr Cécile Laroche, les Dr Elena et Christophe Piguet et le Dr Antoine Bedu.

Toute l'équipe du service du service d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, qui a rendu mon séjour à Lille professionnellement passionnant et personnellement très agréable.

Toute l'équipe paramédicale pour sa convivialité.

Mes co-internes pour leur soutien.

**Et puis avant tout et tout le monde :**

Ma famille, mes parents et mes frères d'être ceux qu'ils sont, de leur soutien, leurs encouragements, et de leur patience aussi. A ma grand-mère Blanche.

Mes amis de toujours : Jana, François, Mathieu, Pauline.

Mes « collègues » devenus amis : Delphine Brouet, Marianne Reveret (courage, force et honneur !), Aline Meynard (pour toutes nos séances de psychothérapie avec Marianne), Aymeric Dallochio, Stéphanie Coopman, Anne Fèvre.

A Yvan, de m'avoir redonné le sourire un dimanche de garde.

<b>TABLE DES MATIERES :</b>	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIERES :</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>I - DEFINITION</b> .....	<b>4</b>
<b>II - PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE</b> .....	<b>5</b>
A – Atteintes anténatales : .....	5
B - Atteintes néonatales: .....	7
1 – Signes cliniques : .....	7
2 – Signes biologiques : .....	9
C - Echographie : .....	12
<b>III - HISTOLOGIE</b> .....	<b>13</b>
A - Techniques : .....	13
B - Histologie hépatique : .....	13
1 - Description macroscopique : .....	13
2 - Description microscopique : .....	13
3 - Quantification et localisation du fer intra-hépatique : .....	14
C - Histologie extra-hépatique : .....	15
D - Associations décrites dans l'HP:.....	15
E - Histologie placentaire : .....	16
<b>IV – AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES POUVANT AIDER AU DIAGNOSTIC</b> .....	<b>19</b>
A - Biopsies des glandes salivaires accessoires : .....	19
B - Apport de l'IRM : .....	20
<b>V - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS</b> .....	<b>22</b>
A - Diagnostics différentiels devant une IHC néonatale : .....	22
B - Diagnostics différentiels devant une sidérose hépatique : .....	25
C - Diagnostics différentiels devant une cirrhose néonatale avec surcharge en fer hépatique : .....	28
D - Diagnostics différentiels devant une surcharge en fer extra-hépatique : .....	30
<b>VI - ETIOLOGIE</b> .....	<b>30</b>
A - Infectieuse : .....	30
B - Génétique : .....	31
1 - L'hypothèse d'une transmission similaire à celle de l'hémochromatose héréditaire infirmée : .....	31
2 - Etiologie génétique confirmée : .....	34
C – Idiopathique - possiblement immunologique : .....	35
<b>VII - Evolution</b> .....	<b>38</b>
A - Evolution individuelle : .....	38
B - Récurrence intra-familiale : .....	38
<b>VIII – TRAITEMENT</b> .....	<b>39</b>
A - Traitement symptomatique : .....	39
B – Traitement médicamenteux : .....	41
1 - Traitement chélateur du fer et anti-oxydant : .....	41
2 - Efficacité dans l'HP : .....	41
3 - Effets secondaires de ce traitement : .....	42
C - Transplantation hépatique (TH).....	43
1 - Modalités pratiques : .....	43
2 - Efficacité dans l'HP: .....	44
D - Exsanguino-transfusion : .....	45
<b>IX – PROPOSITION D'UN TRAITEMENT ANTENATAL IMMUNO-MODULATEUR</b> .....	<b>46</b>
<b>X - PROBLEMATIQUE ACTUELLE</b> .....	<b>48</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>50</b>
1-But du travail : .....	50
2-Population et critères d'inclusion .....	50
3-Composition du comité d'experts: .....	51
4-Modalités pratiques de l'expertise: .....	51

5-Recueil de données :	52
6- Données immunologiques:	53
7-Non inclusion:	53
8-Analyse des données et méthodes statistiques:	53
9-Ethique :	55
<b>RESULTATS</b>	<b>56</b>
1 - Description de la population :	56
2 - Description des fœtus HPi+:	57
3 - Description des fœtus HPi- :	59
4 - Description des nouveaux-nés HPi+ :	60
5 - Description des nouveaux-nés HPi- :	64
6 - Critères de diagnostic d'HPi- :	67
7 - Antécédents des mères :	69
8 - Données immunologiques :	73
9 - Comparaison HPi+/HPi- :	73
<b>DISCUSSION</b>	<b>83</b>
1 - Analyse des résultats du groupe HPi+ et comparaison aux données de la littérature :	83
a) Début in utero :	83
b) Description des fœtus HPi+ :	84
c) Description des nouveaux-nés HPi+ :	85
d) arguments en faveur d'une possible pathologie allo-immune :	86
2 - Intérêt de la comparaison groupe HPi+ et HPi- :	87
3 - Place des diagnostics différentiels :	88
a) Une recherche exhaustive des causes connues de phénotype HP a-t-elle été réalisée ?	88
b) Diagnostic de déficit en $\delta(4)$ -3-oxostéroïde-5-beta-reductase :	89
c) Les cytopathies mitochondriales :	89
4 - Données immunologiques :	92
5 - Biais de l'étude :	94
6 - Proposition d'arbre diagnostique :	95
<b>PERSPECTIVES</b>	<b>99</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>101</b>
<b>ANNEXE 1 : VALEURS BIOLOGIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NE</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXE 2 : METABOLISME DU FER ET PHYSIOPATHOLOGIE DES HH</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>106</b>
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>116</b>
<b>RESUME</b>	<b>117</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>118</b>

# INTRODUCTION

L'hémochromatose périnatale est une pathologie rare associant une atteinte hépatique sévère débutant pendant la vie intra utérine à une surcharge en fer extra-hépatique épargnant le système réticulo-endothélial. Bien que cette atteinte soit rare, il s'agit d'une des principales causes d'insuffisance hépato-cellulaire néonatale. Son diagnostic est difficile à réaliser. Les traitements curatifs ont une efficacité faible. Le pronostic est sombre avec un taux de décès élevé et un risque de récurrence important intra-familial. La physiopathologie reste mal connue. L'hémochromatose périnatale (HP) pourrait être le phénotype commun d'atteintes hépatiques intra-utérines d'étiologies variées. Une des hypothèses étiopathogéniques actuelles est celle d'un mécanisme allo-immun. Un traitement immunomodulateur par perfusion intraveineuse d'immunoglobulines pendant la grossesse a ainsi été proposé à des femmes ayant eu un enfant atteint d'HP. Ce traitement est apparu efficace avec une diminution du taux de récurrence. Devant l'enjeu d'un traitement préventif efficace dans cette indication et les difficultés d'une confirmation diagnostique, un comité d'experts, composé de pédiatres hépatologues, d'anatomopathologistes et d'immunologistes, a été créé en 2006 dans le cadre du PHRC sur les pathologies allo-immunes. La plupart des dossiers français de suspicion d'HP leur ont été adressés dans le but de statuer sur le niveau de certitude du diagnostic d'HP possiblement d'origine immune afin de proposer ou non un traitement immunomodulateur pour les grossesses ultérieures de chacune de ces patientes. Conjointement, une étude immunologique est réalisée sur le sérum des mères incluses dans ce protocole de recherche. Le but de ce travail rétrospectif est de rapporter la première cohorte française de patients atteints d'hémochromatose périnatale et de tenter de schématiser le raisonnement du comité d'experts afin de proposer une démarche diagnostique facilement applicable par les praticiens non spécialistes.

## I - DEFINITION

L'hémochromatose périnatale (OMIM 231100) est un syndrome rare, défini par une atteinte hépatique sévère néonatale associée à une surcharge en fer hépatique et extra-hépatique épargnant le système réticulo-endothélial (SRE)<sup>1</sup>.

Pour la première fois en 1957, Cottier et coll. ont rapporté le cas d'un nouveau-né présentant une atteinte comparable à celle observée chez les adultes atteints d'hémochromatose héréditaire<sup>2</sup>. Le terme d'hémochromatose néonatale a été retenu initialement. Depuis, plus d'une centaine de cas de nouveau-nés ou de fœtus présentant ce syndrome ont été rapportés. Dans la mesure où la maladie débute pendant la vie intra-utérine, le terme d'hémochromatose périnatale (HP) semble plus adapté et sera donc utilisé dans le cadre de ce travail. L'étiologie de ce syndrome reste incomplètement connue. L'hypothèse allo-immune est proposée par Whittington.

Dans un but de clarté, compte tenu des points qui sont abordés ultérieurement, les termes suivants sont différenciés dans ce travail :

- les cas d'hémochromatose périnatale suspectée (HPs)
- le phénotype d'hémochromatose périnatale lorsqu'il y a confirmation du phénotype sans préjuger de son étiologie (HP)
- les cas d'hémochromatose périnatale d'origine immune possible (HPi).



## II - PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE

Depuis la première description d'HP en 1957 par Cottier et coll.<sup>2</sup>, plus d'une centaine de cas de fœtus et de nouveaux-nés ont été rapportés dans la littérature. Il s'agit principalement de cas isolés ou de petites séries. En effet, seules 9 séries de 5 à 40 patients ont été publiées à ce jour<sup>3-11</sup>. La répartition géographique est ubiquitaire et le sex-ratio généralement proche de 1<sup>5</sup>.

### A – Atteintes anténatales :

L'HP débute pendant la vie intra-utérine. L'atteinte fœtale peut être suffisamment sévère pour être responsable de mort fœtale in utero (MFIU) à la fin du deuxième trimestre ou durant le troisième trimestre de grossesse. Il s'agit d'un mode de présentation fréquent de l'HP<sup>12</sup>. Plusieurs cas de fœtus présentant un phénotype d'HP ont ainsi été rapportés dans la littérature, le plus jeune au terme de 22 semaines d'aménorrhée (SA)<sup>12</sup>.

Les examens échographiques réalisés durant la grossesse peuvent retrouver des anomalies témoignant de l'atteinte fœtale : un retard de croissance intra utérin (RCIU), un oligohydramnios (OH), un polyhydramnios (PH) ou une anasarque foeto-placentaire (AFP)<sup>13,14</sup>. Pour certains auteurs, l'OH pourrait correspondre à un équivalent intra-utérin du syndrome hépatorénal observé en cas d'atteinte hépatique sévère post natale<sup>15</sup>. La prématurité est fréquente.

Le tableau 1 reprend la fréquence de ces anomalies dans les principales séries rapportées<sup>3,4,6-10</sup>.

Tableau 1 : Anomalies anténatales rapportées dans l'HP

	<b>Rodrigues</b> <b>19 cas</b>	<b>Grabhorn</b> <b>16 cas</b>	<b>Silver</b> <b>5 cas</b>	<b>Heffron</b> <b>8 cas</b>	<b>Sigurdsson</b> <b>13 cas</b>	<b>Flynn</b> <b>8 cas</b>	<b>Liet</b> <b>5 cas</b>
<b>RCIU</b>	1/19	8/16	5/5	4/8	1/13	0/8	3/5
<b>OH</b>	4/19	-	0/5	3/8	7/13	0/8	-
<b>AFP</b>	4/19	-	0/5	0/8	0/13	0/8	-
<b>Diminution des Mouvements Fœtaux</b>	3/19	-	1/5	-	-	0/8	-
<b>Prématurité</b>	7/19	7/16	5/5	4/8	7/13	3/8	3/5
<b>Ascite fœtale</b>	-	-	1/5	0/8	0/13	0/8	-
<b>PH</b>	0/19	-	1/5	0/8	0/13	0/8	-

*RCIU : retard de croissance intra-utérin ; OH : oligohydramnios ; AFP : anasarque foeto-placentaire ; PH : polyhydramnios ; - : donnée non précisée.*

Ces anomalies obstétricales, retrouvées avec une fréquence variable selon les séries, sont non spécifiques de l'HP et les grossesses peuvent être normales. En effet, aucun des 8 cas d'HP rapportés par Flynn et coll.<sup>3</sup> ne présentaient d'anomalies échographies anténatales.

Des anomalies biologiques ont pu être mises en évidence pendant la vie intra-utérine. Une ponction de sang fœtal réalisée à 30 SA et 31 SA a mis en évidence l'association d'une anémie, d'une hypoalbuminémie, d'une perturbation du bilan hépatique (augmentation de la bilirubine et cytololyse) et d'une élévation de la ferritine<sup>7,16</sup>. Ces éléments étant aspécifiques et la réalisation d'une ponction de sang fœtal non dénuée de complications, cet examen n'est pas de pratique courante pour le dépistage de l'HP.

## **B - Atteintes néonatales<sup>12</sup>:**

Les nouveaux-nés atteints présentent une insuffisance hépatocellulaire (IHC) sévère fulminante et compliquée d'une défaillance multi-viscérale. Les symptômes apparaissent généralement dans les heures suivant la naissance<sup>12</sup>. Très rarement, le début est retardé et les premiers signes apparaissent alors avant la fin du premier mois de vie. L'absence d'intervalle libre entre la naissance et le début des symptômes est un critère diagnostique majeur. L'HP est la principale cause d'IHC néonatale et la première indication de transplantation hépatique pendant le premier mois de vie<sup>1</sup>.

La définition exacte de l'IHC fulminante, chez l'adulte (proposée par Trey et Davidson en 1970), correspond à des critères stricts : atteinte hépatique potentiellement réversible avec apparition dans un délai de moins de 8 semaines de signes d'encéphalopathie hépatique chez un sujet ne présentant pas d'hépatopathie préexistante<sup>17</sup>. Cette définition apparaît difficilement applicable au nouveau-né chez lequel les signes d'encéphalopathie hépatique sont difficiles à identifier. L'IHC fulminante, observée en période néonatale, peut être mieux définie par une perte des fonctions de synthèse ou des fonctions métaboliques du foie, associée ou non à des signes d'encéphalopathie hépatique, chez un enfant ne présentant pas de pathologie hépatique antérieurement connue<sup>15,18</sup>.

### **1 – Signes cliniques :**

Les signes cliniques sont variés et plus ou moins associés entre eux<sup>12,15,19</sup> :

- des stigmates d'atteinte fœtale avec hypotrophie fréquente, épanchements séreux ou anasarque,
- des signes hémorragiques (purpura, hématomes cutanés, hémorragie digestive) témoins des troubles de coagulation et de la thrombopénie,
- somnolence, hypotonie, refus de téter, témoins de l'hypoglycémie et de l'encéphalopathie hépatique,
- le foie est généralement de petite taille (témoin d'une cirrhose déjà atrophique) mais dans certains cas (rares) une hépatomégalie peut être retrouvée,
- une splénomégalie est présente en cas d'hypertension portale (HTP),

- la présence d'œdèmes, d'ascite, d'épanchement séreux est secondaire à l'hypoalbuminémie, l'HTP ou à une défaillance cardiaque,
- un ictère cutané-conjonctival est souvent observé,
- des signes de défaillance multi-viscérale avec une oligoanurie, détresse respiratoire, troubles hémodynamiques peuvent être au premier plan et masquer l'atteinte hépatique.

Le tableau 2 reprend les principaux signes cliniques retrouvés dans les séries de la littérature<sup>5-10</sup> :

Tableau 2 : Signes cliniques rapportés dans l'HP.

	<b>Rodrigues 19 cas</b>	<b>Grabhorn 16 cas</b>	<b>Silver 5 cas</b>	<b>Sigurdsson 13 cas</b>	<b>Kelly 40 cas</b>	<b>Liet 5 cas</b>
<b>Début des symptômes à J1</b>	15/19	4/16	5/5	11/13	-	5/5
<b>Date la plus tardive du début des symptômes</b>	J4	J21	J1	J3	J16	J1
<b>Ictère</b>	2/19	-	5/5	-	6/40	5/5
<b>Signes neurologiques</b>	12/19	-	3/5	-	2/40	0/5
<b>Signes hémorragiques</b>	7/19	-	1/5	-	1/40	1/5
<b>Œdèmes, ascite, anasarque</b>	8/19	-	2/5	-	1/40	0/5
<b>Splénomégalie</b>	1/19	-	1/5	-	1/40	1/5
<b>Hypotension réfractaire</b>	0/19	-	0/19	-	0/40	1/5

- : donnée non précisée

## 2 – Signes biologiques<sup>15,19</sup> :

Par définition, les anomalies du bilan de la coagulation (diminution du taux de prothrombine ou TP, augmentation de l'*index normalized ratio* ou INR, diminution des taux de facteurs V et VII) sont constantes et traduisent, tout comme la baisse des taux de fibrinogène et d'albumine, l'altération des fonctions de synthèse du foie. L'hypoalbuminémie contribue à une baisse de la pression oncotique, à la constitution d'œdèmes et à la contraction du volume sanguin circulant pouvant se traduire par une oligoanurie. Une hypoalbuminémie sévère en période néonatale (< 20 g/L) doit faire évoquer une hépatopathie ancienne.

L'hypoglycémie, souvent précoce et sévère, témoigne de la perte des réserves de glycogène par nécrose hépatique et de l'altération des fonctions métaboliques du parenchyme restant.

Le bilan hépatique est perturbé. Une augmentation du taux de bilirubine est fréquente associant une élévation du taux de bilirubine conjuguée (témoin de la cholestase associée) et une élévation du taux de bilirubine non conjuguée (témoin d'une altération des fonctions de glycuronoconjugaison hépatique). L'activité gamma glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GT) est normale ou peu augmentée. La cytolysse est généralement modérée témoignant d'une nécrose hépatique antérieure, ceci contrastant avec le degré d'IHC.

L'anémie, fréquente, semble être plurifactorielle : diminution de l'érythropoïèse hépatique, diminution de la production d'érythropoïétine par le foie et possiblement altération des membranes érythrocytaires secondaire à l'atteinte hépatique<sup>19</sup>. La thrombopénie peut être secondaire à l'HTP ou à une coagulation intra-vasculaire disséminée associée.

L'alphafoetoprotéine ( $\alpha$ FP) est élevée (> 200 000  $\mu$ g/L pour une norme < 80000  $\mu$ g/L chez un nouveau-né à terme et < 200 000  $\mu$ g/L chez un prématuré de 32 SA), témoignant d'une régénération du parenchyme hépatique restant et d'une absence de rétrocontrôle négatif sur la synthèse d' $\alpha$ FP<sup>12,15,20</sup>.

Le bilan martial retrouve des stigmates de surcharge en fer de l'organisme. Le taux de fer plasmatique circulant est normal car le taux de transferrine, molécule de transport plasmatique du fer, est diminué par insuffisance de production hépatique. Le taux de ferritine est élevé. La ferritine est la principale protéine de stockage de fer dans l'organisme. Elle résulte de la liaison d'une protéine de haut poids moléculaire (apoferritine) et du  $Fe^{3+}$ . La ferritine est principalement intra-cellulaire mais une fraction est plasmatique et peut être dosée. Le taux plasmatique de la ferritine est corrélé au stock de fer total de l'organisme (1  $\mu$ g/l de ferritine plasmatique correspond à 5 à 9 mg de stock de fer)<sup>21</sup>. Chez les personnes

saines, les concentrations varient en fonction de l'âge et du sexe avec possibilité de variations inter-individuelles. Le taux à la naissance est haut et indépendant du taux de ferritine maternelle. Le taux de ferritine plasmatique va continuer à croître jusqu'au premier mois de vie puis diminuer progressivement pour atteindre des valeurs proches de celles de l'adulte. Une augmentation du taux de ferritine plasmatique étant le reflet biologique d'un excès du fer total de l'organisme, son dosage est élevé en cas d'HP. Ceci peut être une aide au diagnostic d'HP mais n'est en aucun cas suffisant pour porter ce diagnostic car un taux élevé de ferritine est aspécifique. En effet, le stock en fer du nouveau-né sain est supérieur à celui de l'adulte. Pendant la fin de la vie intra-utérine, le transport du fer par voie transplacentaire à partir des stocks maternels est accéléré pour pouvoir permettre une croissance de l'enfant dans les premiers mois, malgré des apports possiblement insuffisants. Une valeur de ferritine élevée, par référence aux valeurs chez les adultes, ne témoigne donc pas d'un processus pathologique<sup>22</sup>. Par ailleurs, toute atteinte hépatique, quel qu'en soit l'origine, s'accompagne d'une élévation du taux de ferritine plasmatique<sup>21,23</sup>. Enfin, le taux de ferritine peut être augmenté après transfusion érythrocytaire chez ces nouveau-nés souvent anémiques ; le dosage devra donc être réalisé de préférence avant toute transfusion. L'élévation du coefficient de saturation de la transferrine (> 80 %) pourrait être un marqueur plus spécifique que le taux de ferritine pour l'aide au diagnostic d'HP chez les nouveaux-nés présentant une IHC<sup>19,22</sup>.

Le tableau 3 reprend les paramètres biologiques observés dans les principales séries de la littérature<sup>3,4 6-9</sup>.

Tableau 3 : Signes biologiques rapportés dans l'HP.

	<b>Rodrigues</b> 19 cas	<b>Grabhorn</b> 16 cas	<b>Heffron</b> 8 cas	<b>Sigurdsson</b> 13 cas	<b>Flynn</b> 8 cas	<b>Liet</b> 5 cas
<b>INR &gt; 1,5</b>	18/19	-	8/8	13/13	-	-
<b>TP (%)</b>	-	Médiane : 4	-	-	-	Médiane : 27
<b>Bilirubine totale &gt; 20 µmol/L</b>	19/19	16/16	8/8	-	-	4/4
<b>ASAT et/ou ALAT élevées</b>	6/19 > 5N 13/19 < 5N	10/16 Médiane : 253	1/8 > 5N	-	-	1/4 > 5N
<b>Albumine &lt; 25 g/L</b>	16/18	16/16	7/8	-	-	-
<b>Hb médiane (g/dL)</b>	-	-	-	-	-	3/5
<b>Plaquettes &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></b>	-	-	-	-	-	4/4
<b>Ferritine médiane extrêmes (ng/mL)</b>	2448 415-100000	4179 353-197041	1286 416-2481	1299 465-3300	5935 1600-40000	2800 1150-4450

- : donnée non précisée, N : valeur normale

Les normes des valeurs biologiques chez le nouveau nés sont rappelées dans l'annexe 1.

Le bilan biologique des nouveau-nés suspects d'HP recherche les anomalies citées précédemment et les autres causes d'IHC néonatale (Voir chapitre V.A).

Certains examens réalisés devant une IHC néonatale peuvent être anormaux sans pour autant éliminer le diagnostic d'HP. La présence d'une infection n'élimine pas le diagnostic d'HP. En effet, plusieurs cas de septicémies ont été décrits chez des nouveaux-nés présentant un phénotype d'HP confirmé<sup>3,5,6,9,24</sup>. Une augmentation de la tyrosine plasmatique doit être analysée avec rigueur. Elle peut être observée mais ne rend compte que des dysfonctions métaboliques du foie et non d'une tyrosinémie héréditaire. Le dosage de succinylacétone urinaire est normal en cas d'HP<sup>12</sup>. Des perturbations biologiques (hyperammoniémie, augmentation du lactate sanguin, anomalie du profil des chromatographies des acides aminés(CAA) ou organiques (CAO)) peuvent orienter faussement le diagnostic vers une autre atteinte métabolique (anomalie du cycle de l'urée, cytopathie mitochondriale) mais ne traduisent que l'atteinte hépatique sévère<sup>25</sup>.

### **C - Echographie :**

L'échographie abdominale est facilement réalisable au lit du malade. Elle met en évidence un foie classiquement de petite taille, aux contours irréguliers et d'échostructure hétérogène en cas de cirrhose néonatale constituée. Une ascite est fréquemment retrouvée. Des signes d'HTP doivent être recherchés : anomalie du flux porte en doppler, épaissement du petit épiploon, anastomoses veineuses péri-hépatiques et splénomégalie. La présence de signes d'HTP échographiques sans thrombose du tronc porte témoigne d'une cirrhose néonatale avec comme première étiologie l'HP<sup>24</sup>. Cet examen permet, de plus, d'éliminer d'autres diagnostics devant une atteinte hépatique néonatale : anomalies vasculaires des veines sus-hépatiques ou tumeur hépatique.



### **III - HISTOLOGIE**

#### **A - Techniques :**

Le diagnostic d'HP est histologique. L'analyse anatomopathologique est souvent réalisée sur examen autopsique permettant l'étude de tous les organes et la mise en évidence de lésions hépatiques et extra-hépatiques confirmant le diagnostic. Du vivant de l'enfant, la réalisation d'une biopsie hépatique à l'aiguille, par voie transpariétale, est contre-indiquée par les troubles de l'hémostase ou la présence d'une ascite. La réalisation d'une biopsie hépatique par voie chirurgicale est une alternative. Les anatomopathologistes doivent être informés du diagnostic suspecté afin de pouvoir réaliser des colorations particulières.

#### **B - Histologie hépatique<sup>10,12,24,26,27</sup> :**

##### **1 - Description macroscopique :**

Le foie apparaît macroscopiquement petit, inférieur au poids attendu pour l'âge gestationnel. Ceci reflète la perte hépatocytaire massive pendant la vie intra-utérine. Il est dur et sa surface est irrégulière avec un aspect micronodulaire possible.

##### **2 - Description microscopique :**

En microscopie optique, une atteinte massive du foie avec modification de son architecture est observée. Les lésions se situent au niveau du lobule, l'espace porte étant généralement conservé<sup>27</sup>.

Une fibrose intense, disséquante, intra-lobulaire est constante. En cas de cirrhose constituée, des nodules de régénération sont présents. Des plages de nécrose hépatocytaire plus ou moins étendues peuvent être présentes. Il existe une perte importante du nombre d'hépatocytes et les hépatocytes restant prennent l'aspect de cellules géantes multi-nucléées ou se regroupent pour former des néoductules. Les veines centro-lobulaires apparaissent occluses ou sténosées par du tissu fibreux. On peut observer des signes de cholestase avec une surcharge biliaire canaliculaire essentiellement. Les foyers d'hématopoïèse peuvent être

moins nombreux que ce qui est habituellement observé sur foie fœtal ou néonatal. L'inflammation est généralement absente ou modérée et est constituée d'un infiltrat lymphohistiocytaire intra-lobulaire.

Les lésions de stéatose sont absentes ou peu intenses. On ne retrouve pas d'hépatocytes oncocytaires ni d'inclusion virale.

La surcharge hémossidérémique est le plus souvent déjà évidente sur la coloration hématoxyline-phloxine-safran (HPS) avec visualisation de pigments bruns. Différencier des dépôts de fer ou de bile n'est pas toujours simple avec cette coloration standard. La coloration de Perls confirme la présence de fer par la mise en évidence de pigments bleus intracytoplasmiques dans les hépatocytes restants, les cellules géantes ou les cellules des néoductules. Ces dépôts sont absents ou très peu importants dans les cellules de Kuppfer. En cas de nodule de régénération, cette surcharge en fer n'est présente qu'en périphérie des nodules. La répartition de la sidérose hépatique est primordiale à définir (hépatocytaire, macrophagique ou mixte) puisqu'elle dépend du mécanisme physiopathologique impliqué (voir chapitre V-B).

En microscopie électronique, l'accumulation de fer est essentiellement intralysosomiale<sup>24</sup>.

La nécrose hépatique peut être tellement importante que les lésions de fibrose et de sidérose intra-hépatocytaire sont impossibles à visualiser. Le diagnostic d'HP doit être suspecté même dans ces cas et la recherche d'une sidérose extra-hépatique est alors primordiale<sup>28</sup>.

### **3 - Quantification et localisation du fer intra-hépatique :**

La mesure de la concentration du fer intra-hépatique peut être réalisée par absorption spectrophotométrique. Il s'agit de la méthode de référence pour quantifier le fer intra-hépatique chez l'adulte. Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{mol/g}$  de foie sec. Des valeurs normales ont pu être établies chez l'adulte ( $7,2-39,4 \mu\text{mol/g}$  chez l'homme et  $1,8-28,6 \mu\text{mol/g}$  chez la femme)<sup>29</sup>. Un index de fer hépatique (*hépatic iron index* ou HII) a été développé, prenant en compte la concentration de fer hépatique et l'âge du patient<sup>30</sup>. Ces index sont utiles pour suivre l'évolution d'une pathologie adulte mais l'intérêt de leur utilisation n'a pas été démontré chez l'enfant.

La quantification du fer intra-hépatique chez le fœtus ou le nouveau-né est évaluée visuellement par l'anatomopathologiste avec une gradation de 0 à 4, d'après Searle<sup>31</sup>.

0	Absence ou non visualisation de granule de fer à un grossissement x 400
1	Granules visualisés à x 250
2	Granules visualisés à x 100
3	Granules visualisés à x 50
4	Granules visualisés à x 10 ou à l'œil nu

Cette sidérose hépatique est constante dans l'HP mais non spécifique. En effet, on observe chez le nouveau-né sain une charge hépatique en fer supérieure à celle observée chez l'adulte. La sidérose est, dans ce cas, intra-hépatocytaire et péri-portale<sup>10</sup>. De plus, une surcharge hépatique en fer peut se rencontrer dans de nombreuses pathologies en période néonatale (Voir chapitre V-B).

### **C - Histologie extra-hépatique :**

Le phénotype complet d'HP associe, par définition, une surcharge en fer extra-hépatique à l'atteinte hépatique. Elle est présente au niveau des cellules épithéliales de plusieurs organes lors de l'examen autopsique. Les organes les plus fréquemment touchés sont le pancréas exocrine, la thyroïde, le myocarde, les tubules rénaux ou les glandes salivaires accessoires<sup>10,26</sup>. D'autres organes peuvent être touchés comme les parathyroïdes, les muqueuses de l'estomac et du grêle, le thymus, l'hypophyse et le tissu cartilagineux<sup>12</sup>. Le SRE (rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse) est toujours épargné à la différence des sidéroses extra-hépatiques observées dans d'autres étiologies (Voir chapitre V-C).

### **D - Associations décrites dans l'HP:**

Plusieurs anomalies morphologiques ou histologiques ont été décrites en association à un phénotype d'HP. Il s'agit le plus souvent de cas isolés :

- deux cas d'atrésie duodénale<sup>32,33</sup>,
- un cas d'atrésie iléale<sup>34</sup>,

- un cas d'atrésie de l'œsophage<sup>10</sup>,
- un cas de gastroschisis<sup>35</sup>,
- un cas d'iléus méconial<sup>36</sup>,
- deux cas de Syndrome tricho-hépato-entérique<sup>37</sup> (associant une dysmorphie, un aspect laineux des cheveux, une diarrhée précoce grave et une hépatopathie fibrosante).

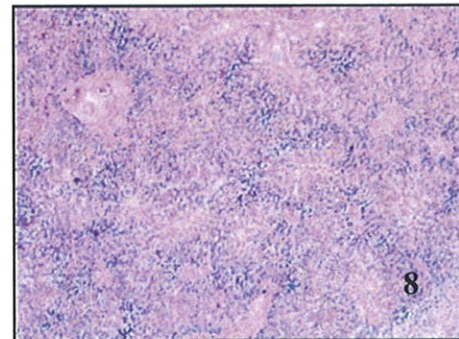
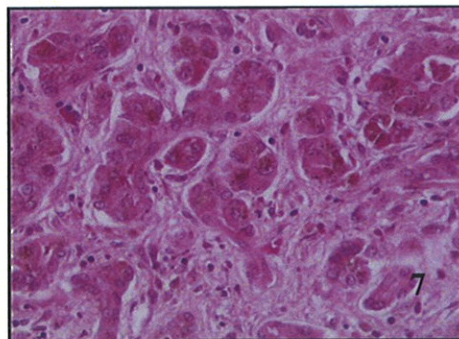
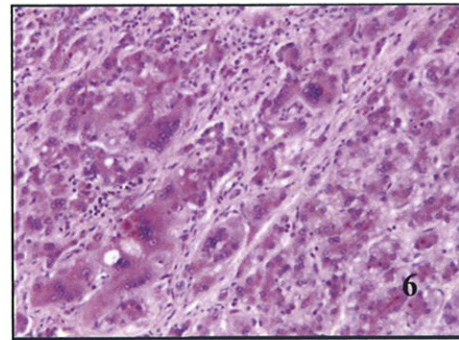
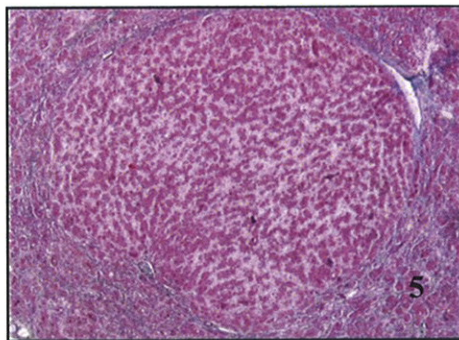
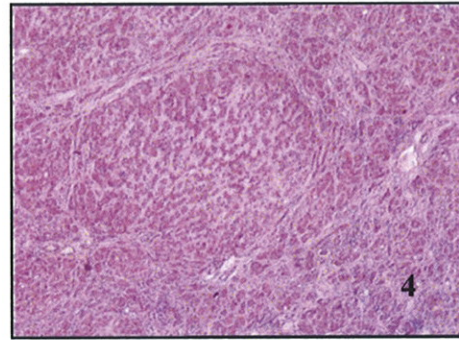
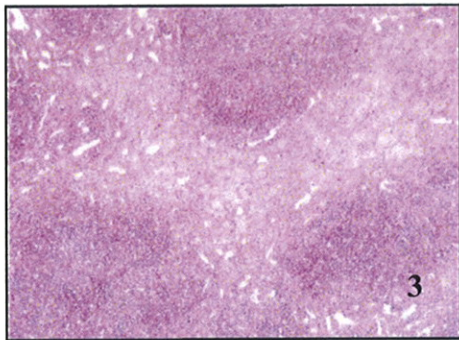
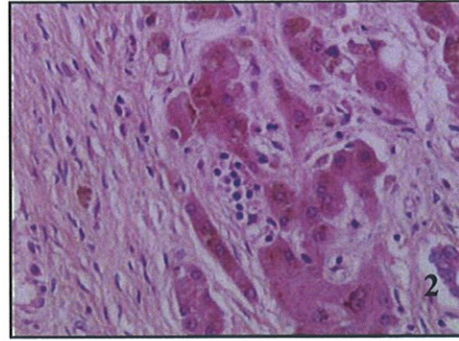
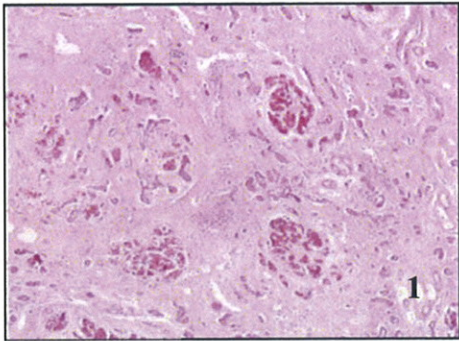
Certaines associations ont été retrouvées dans plusieurs séries :

- association à une Trisomie 21 (ou syndrome de Down)<sup>38-40</sup>. Aucune explication physiopathologique n'est à ce jour rapportée pour cette association,
- association à une dysgénésie tubulaire rénale<sup>33,41,42</sup>. Dans ce cas, une hypothèse physiopathologique est émise. Une atteinte hépatique fœtale sévère peut être responsable d'une hypo-perfusion rénale secondaire entravant le développement terminal du rein et aboutissant au phénotype observé de dysgénésie tubulaire rénale.

## **E - Histologie placentaire<sup>10</sup> :**

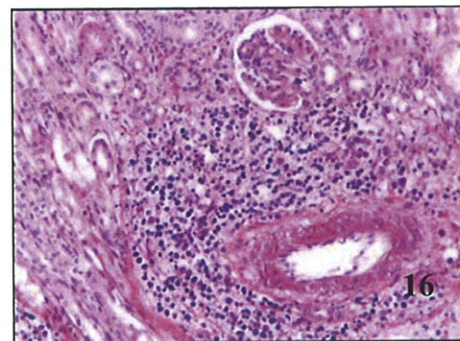
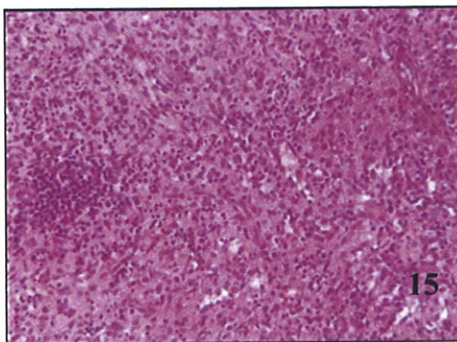
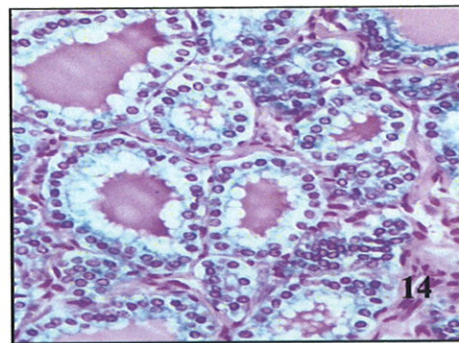
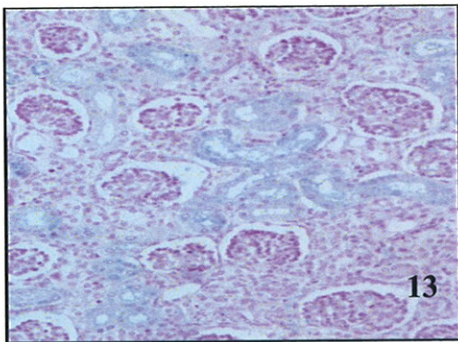
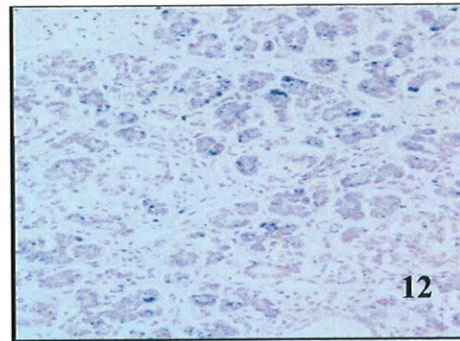
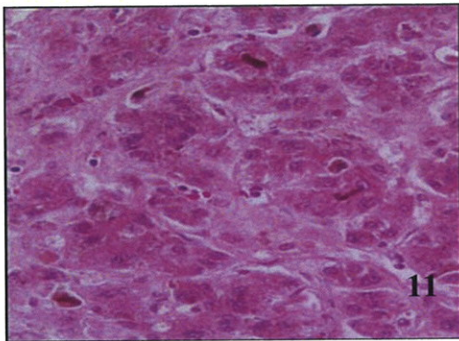
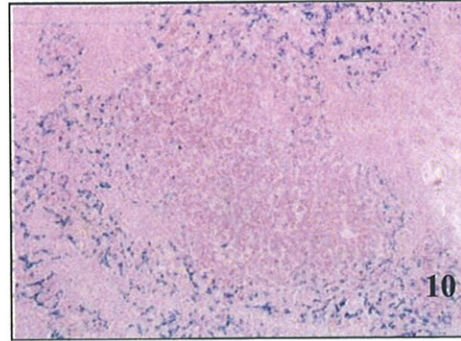
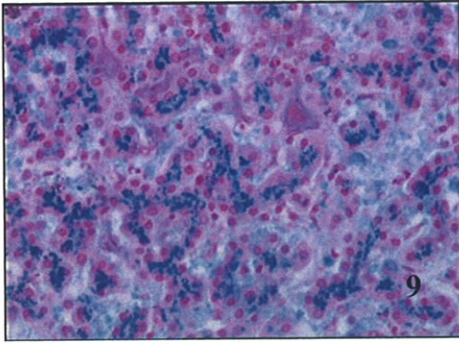
L'étude histologique du placenta, lors de grossesses compliquées d'HP, retrouve un œdème et une érythroblastose.

Lorsqu'elle est recherchée, on ne retrouve pas d'intervillite. Des dépôts d'hémosidérine peuvent être présents dans l'interstitium ou dans les cellules de Hofbauer mais ceux-ci sont non spécifiques car également présents dans les placentas de grossesses témoins<sup>10</sup>. Il n'y a donc pas d'excès de fer au niveau du placenta comme cela peut être observé dans le foie ou d'autres tissus.



1 : fibrose jeune (HPS) – 2 : fibrose jeune disséquante peu inflammatoire (HPS) – 3 : nécrose en bande (HPS) – 4 : nodule de régénération (HPS) – 5 : nodule de régénération chromotrope (HPS) – 6 : cellules géantes – 7 : néoductules - 8 : surcharge en fer (4+) (Perls)





9 : surcharge en fer intra-hépatocytaire (Perls) – 10 : fer (++) en périphérie des nodules de régénération (Perls) - 11: cholestase – 12 : fer (+) dans les acinis du pancréas exocrine – 13 : fer (+) dans les tubules rénaux – 14 : fer (+) dans la thyroïde - 15 : hématopoïèse extra-hépatique dans une rate de fœtus – 16 : hématopoïèse extra-hépatique dans un rein fœtal

## **IV – AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES POUVANT AIDER AU DIAGNOSTIC**

### **A - Biopsies des glandes salivaires accessoires :**

Les glandes salivaires accessoires sont un des organes présentant une sidérose extra-hépatique chez les patients atteints d'HP. Les premiers cas de biopsies des glandes salivaires accessoires (BGSA) ont été rapportés dans les années 1970<sup>43</sup>. Knisely et coll. ont rapporté, en 1988, la première série d'utilisation de cette technique chez 30 patients atteints d'HP<sup>44</sup>. La série de 11 cas rapportés par Smith et coll.<sup>45</sup> a confirmé l'intérêt de cette technique comme aide au diagnostic précoce d'HP, par la mise en évidence rapide d'une sidérose extra-hépatique chez tous ces nouveaux-nés suspects d'HP. Cet examen peut être réalisé sous anesthésie locale. Après incision de la face interne de la lèvre du nouveau-né, un fragment de muqueuse est prélevé et fixé dans le formol pour étude histologique ultérieure. Cette technique est décrite comme rapide, simple de réalisation et sans complication (hémorragie, œdème) même chez des enfants présentant des perturbations importantes de la coagulation. Il est nécessaire de réaliser un examen extemporané pour s'assurer de la présence de glandes salivaires sur le fragment prélevé. La surcharge en fer présente dans cet organe est souvent faible même en cas d'HP confirmée. Il peut être difficile de distinguer une réelle surcharge d'une simple précipitation de fer et des faux négatifs peuvent exister. La normalité de cet examen ne permet donc pas d'exclure de manière formelle le diagnostic d'HP. Enfin, si la sidérose est confirmée sur la BGSA, elle n'est pas spécifique de l'HP et peut être rencontrée dans d'autres causes d'IHC néonatales (tyrosinémie héréditaire, infection à parvovirus B19, rubéole)<sup>19,46</sup>. Malgré leur absence de spécificité et la possibilité de faux négatifs, les BGSA, en association avec les différents critères clinico-biologiques, peuvent être une aide importante au diagnostic rapide d'HP afin de permettre une prise en charge la plus précoce possible<sup>19</sup>.

## B - Apport de l'IRM :

Compte tenu du caractère invasif et parfois difficile à réaliser d'une biopsie hépatique chez un patient présentant des troubles de la coagulation, des techniques d'imagerie ont été proposées pour rechercher une sidérose hépatique<sup>47</sup>. La plupart de ces études ont été réalisées soit chez des patients adultes atteints d'hémochromatose héréditaire, soit pour dépister des patients potentiellement atteints d'hémochromatose héréditaire lorsque les tests génétiques n'étaient pas informatifs<sup>48</sup>. L'échographie ne permet pas de détecter une surcharge en fer. La surcharge hépatique en fer peut être mise en évidence par une hyperdensité au scanner mais avec une mauvaise sensibilité et spécificité, spécialement en cas de stéatose et/ou de fibrose associées<sup>48,49</sup>.

L'IRM est la méthode d'imagerie la plus performante pour détecter une surcharge en fer et la quantifier. C'est actuellement l'examen recommandé en première intention<sup>50,51</sup>. Un protocole spécifiant les modalités de réalisation a été défini par l'équipe de Rennes ([www.radio.univ-rennes1.fr](http://www.radio.univ-rennes1.fr)). Les modifications de signal observées sont dues aux propriétés paramagnétiques du fer  $Fe^{3+}$  dont la présence en excès entraîne un allongement du temps de relaxation prédominant sur les séquences en T2. Certaines séquences sont plus sensibles pour la quantification de la surcharge en fer : détection d'une surcharge faible possible par les séquences en gradient d'écho (T2\*) et d'une surcharge intense par les séquences en écho de spin. La surcharge en fer est détectée par comparaison des signaux du foie et du muscle paraspinal. En effet, le signal hépatique est normalement plus intense que celui du muscle ; une hémosidérose hépatique se traduit par une diminution du signal hépatique par rapport à celui du muscle avec possibilité de la quantifier (rapport des signaux foie sur muscle (F/M)). La bonne corrélation entre le rapport F/M et la quantification du fer intra-hépatique par analyse histologique permet d'utiliser l'IRM avec séquences en T2\* pour la quantification des surcharges faibles ou modérées avec une bonne précision<sup>51-53</sup>. Un algorithme de calcul de la concentration hépatique en fer (CHF) a été développé par l'équipe de Rennes à partir des corrélations obtenues entre le rapport F/M et la concentration hépatique en fer mesurée par biopsie hépatique ([www.radio.univ-rennes1.fr](http://www.radio.univ-rennes1.fr)). La CHF calculée est une estimation statistique. Cet algorithme a été validé par de nombreux centres.



L'analyse IRM n'est pas modifiée par la présence d'une fibrose ou d'une stéatose. En cas de cirrhose constituée, la détection et la quantification de l'hémosidérose lors d'une biopsie hépatique peuvent être faussées en fonction du siège de la biopsie (surcharge faible dans les nodules de régénération). L'analyse IRM permet de rendre compte de l'ensemble du parenchyme hépatique. Elle pourrait donc être plus informative que l'analyse histologique d'un foie chez un patient cirrhotique<sup>47</sup>. Elle permet, de plus, de mettre en évidence une surcharge en fer extra-hépatique par anomalie du signal T2 dans les autres organes (pancréas, cœur) présentant une surcharge en fer et de préciser si le SRE est atteint par analyse du signal de la rate<sup>48</sup>.

L'IRM apparaît donc comme une méthode non-invasive, sensible et rapide pour mettre en évidence une sidérose hépatique et extra-hépatique en cas de suspicion d'HP. Des anomalies de signal en T2\* au niveau du foie +/- au niveau du pancréas, du cœur et des surrénales sans anomalie au niveau de la rate sont alors retrouvées. La réalisation de cet examen a permis de porter le diagnostic d'HP chez des nouveaux-nés présentant une IHC, le diagnostic ayant été confirmé par analyse anatomopathologique post-mortem lorsqu'une autopsie a été réalisée<sup>9,54,8,24,55</sup>. Cependant, la réalisation de cet examen peut être gênée par les difficultés de transport d'un enfant instable<sup>24</sup> et il peut être difficile de différencier une sidérose physiologique et pathologique en cas d'anomalie de signal uniquement au niveau hépatique. Cette technique étant encore en cours d'évaluation chez le nouveau-né, il n'y a pas de normes établies pour l'interprétation d'une sidérose hépatique. La sensibilité de cette technique est de 90%<sup>12</sup> (des erreurs de mesures liées à des artefacts ou à une technique d'acquisition imparfaite pouvant fausser les résultats) et la présence d'anomalie n'est pas spécifique de l'HP. A l'heure actuelle, l'IRM constitue donc un bon outil diagnostique dans le cadre de l'HP mais ne peut, à elle seule, confirmer ou infirmer ce diagnostic<sup>24</sup>.

L'IRM peut être réalisée pendant la grossesse pour aider au diagnostic prénatal d'HP en cas de suspicion (anomalie à l'écho-doppler ou antécédents d'HP lors de grossesses antérieures). Cette technique est encore en cours d'évaluation et il n'y a pas de norme exacte pour préciser le degré de sidérose hépatique chez le fœtus. Plusieurs techniques d'interprétation ont été proposées. Le signal du foie fœtal a pu être analysé par comparaison avec le signal de la graisse fœtale ou maternelle<sup>56</sup> ou par comparaison avec le signal du foie maternel<sup>57</sup> en gardant à l'esprit qu'il y existe une sidérose hépatique physiologique chez le fœtus en fin de grossesse. Malgré l'absence de recommandations, la réalisation de cet examen

non-invasif doit être proposée au début du troisième trimestre de grossesse quand le diagnostic d'HP est évoqué<sup>58</sup>. En cas de doute diagnostique, le recours à des centres spécialisés dans l'imagerie fœtale hépatique est souhaitable, compte tenu de la rareté de cette pathologie et des difficultés d'interprétation.

## **V - DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS**

Le phénotype complet d'HP associe :

- une atteinte hépatique chronique, fibrosante, débutant en anténatal et pouvant se traduire par une IHC néonatale décompensant une cirrhose déjà constituée,
- une surcharge en fer intra-hépatocytaire,
- une surcharge en fer extra-hépatique épargnant le SRE.

Chacun de ces différents critères pris séparément peut se rencontrer dans d'autres pathologies et n'est donc pas suffisant pour porter le diagnostic d'HP.

### **A - Diagnostics différentiels devant une IHC néonatale :**

En l'absence d'antécédents familiaux, le diagnostic d'HP est suspecté devant une IHC néonatale sans intervalle libre après exclusion des autres causes. Un bilan étiologique doit être réalisé systématiquement, avec recherche en premier lieu des étiologies curables (galactosémie, tyrosinémie héréditaire de type 1, infections). Le tableau 4 reprend les principales étiologies d'IHC néonatales et leurs tests diagnostiques respectifs<sup>18, 25, 59</sup>.

Les diagnostics surlignés correspondent aux diagnostics les plus fréquents devant être recherchés en première intention.

Tableau 4 : Principales étiologies d'IHC néonatales.

Catégorie	Maladie	Tests diagnostiques
Métabolique	Galactosémie congénitale	Exclusion du galactose Spot test, dosage de l'activité galacto-uridyl transférase érythrocytaire (avant transfusion)
	Tyrosinémie héréditaire de type I	CAA: hypertyrosinémie ; Succinyl acétone et acide deltaalévinique urinaire.
	Déficit en $\delta(4)$ -3-oxosteroïde 5-beta-reductase	Acides biliaires totaux sériques ; Chromatographie des acides biliaires urinaires
	Déficit en transaldolase	Polyols urinaires, activité enzymatique, biologie moléculaire
	Cytopathie mitochondriale	Points redox, lactate dans le LCR, étude de la chaîne respiratoire mitochondriale sur tissus frais et congelés (lymphocytes, muscle, fibroblastes, foie) ; biologie moléculaire
	Déficit du cycle de l'urée	Ammoniémie, CAA, acide orotique urinaire, dosage enzymatiques (fibroblastes ou foie)
Infectieux	HSV, CMV, Parvovirus B19, HHV6, HHV8, EBV, VZV, HAV, coxsackies, échovirus, adénovirus, rubéole, syphilis, toxoplasmose.	Sérologies, PCR, cultures.
Ischémique, vasculaire	Cardiopathie Hypoperfusion hépatique	Echographie doppler
Hématologiques	Lymphohistiocytoses familiales Leucémies congénitales	NFS, myélogramme, activité perforine
Autres	Lupus néonatal	FAN, Ac anti DNA natif, Ac anti-Ro/SSA et anti-La/SSB*
	Tumeur hépatique	Imagerie, biopsie

\*FAN : facteurs anti-nucléaires, Ac : anticorps

Whittington et coll. ont proposé une schématisation de l'incidence des principales causes d'IHC néonatales en fonction de l'âge au diagnostic<sup>15</sup>.

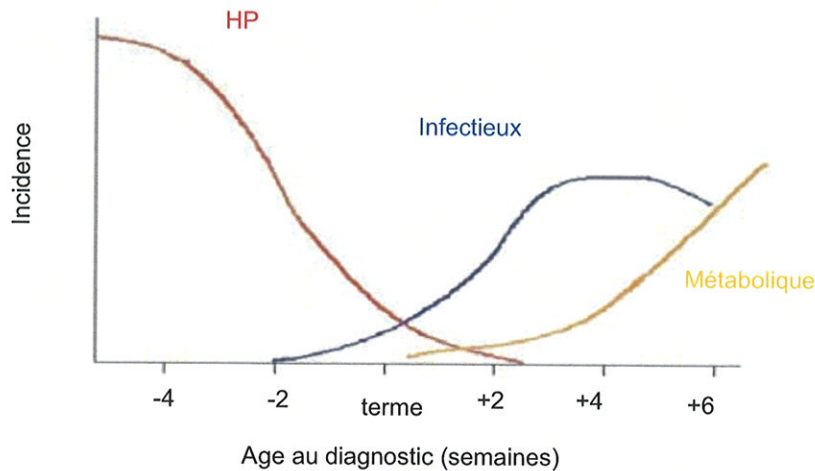


Figure 1 : Incidence des causes d'atteinte hépatique périnatale (d'après Withington<sup>15</sup>).

Le délai d'apparition des symptômes est indispensable à préciser puisqu'il permet d'orienter l'enquête étiologique. En effet, l'HP débute in utero et les symptômes d'IHC se manifestent dès la naissance généralement sans intervalle libre. Les cytopathies mitochondriales peuvent débuter par une atteinte hépatique in utero et se révéler dès la naissance ou plus tardivement<sup>60,61</sup> (voir chapitre V-C). Les causes métaboliques telles que la galactosémie, la tyrosinémie héréditaire de type 1 ou les anomalies du cycle de l'urée ne se révèlent qu'après quelques jours à quelques semaines le temps que les signes d'« intoxication » apparaissent<sup>25</sup>. Les deux principaux diagnostics « métaboliques » à évoquer devant une IHC néonatale sans intervalle libre restent l'HP et les cytopathies mitochondriales.

La principale cause infectieuse d'IHC néonatale est l'hépatite néonatale herpétique (Herpes simplex virus (HSV))<sup>18</sup>. La transmission a lieu le plus souvent pendant l'accouchement et la plupart des nouveaux-nés présentent des symptômes après le cinquième jour (60%)<sup>62</sup>. Une contamination in utero est toutefois possible avec apparition d'IHC dans

les premières heures de vie associée à une cytolyse majeure<sup>63</sup>. En dehors de ce cas particulier, les IHC néonatales d'origine infectieuse se manifestent lors de la première semaine de vie après un intervalle libre de quelques jours par une IHC associée à une cytolyse importante plus ou moins associées à des lésions extra-hépatiques (cérébrale, cutanée)<sup>59</sup>.

En cas d'étiologie ischémique, on retrouve de même une cytolyse importante<sup>18</sup>.

Plus rarement, une infiltration hépatique d'origine hématologique ou tumorale peut être responsable d'IHC néonatale<sup>18</sup>. La lymphohistiocytose héréditaire apparaît comme la cause la plus fréquente<sup>59</sup>. On retrouve biologiquement des stigmates d'activation macrophagique (hypertriglycémie, baisse du fibrinogène). La ferritine est élevée et la présentation peut ressembler à l'HP<sup>64, 65</sup>.

## **B - Diagnostics différentiels devant une sidérose hépatique :**

On retrouve une surcharge en fer hépatique dans de nombreuses pathologies pouvant affecter le nouveau-né. Le tableau 5 reprend les différentes causes rapportées dans la littérature. Silver et coll. ont comparé l'aspect histologique du foie et la sidérose hépatique de 12 cas d'HP, 82 nouveaux nés sains et 37 cas présentant une atteinte hépatique chronique d'autre étiologie avec fibrose intense et/ou cirrhose<sup>27</sup>. Une sidérose hépatique était présente dans tous les cas étudiés et l'importance de la surcharge en fer entre les cas d'HP et ceux présentant une atteinte hépatique fibrosante était non significativement différente.

La répartition de la sidérose hépatique est primordiale à définir (hépatocytaire, macrophagique ou mixte) puisqu'elle dépend du mécanisme physiopathologique (hépatocytaire prédominante dans l'HP, macrophagique dans les cas d'hémolyse ou par apport transfusionnel)<sup>31</sup>. Ceci ne peut être réalisé que par une étude histologique attentive.

Tableau 5 : Causes des surcharges en fer chez le nouveau-né<sup>10,19,22,36</sup>

**1-Syndromique :**

Trisomie 18

Trisomie 21 (OMIM 190685)

Syndrome de Zellweger (OMIM 214100)

Syndrome Tricho-hépat-entérique (OMIM 222470)

Leprechaunisme (OMIM 246200)

Déficit en transaldolase

**2 - Non Syndromique :**

**- surcharge prédominant dans le SRE :**

Hémolyse

Apport exogène (transfusions)

Cardiopathie congénitale

Atteinte veino-occlusive hépatique<sup>66</sup>

Asphyxie périnatale

**- surcharge intra hépatocytaire prédominante:**

Infections: HSV, CMV, echovirus, Parvovirus B19, rubéole, adenovirus, entérovirus, toxoplasmose

Déficit  $\Delta$ 4-3-oxostéroïde 5 $\beta$ -réductase

Cytopathies mitochondriales

Tyrosinémie héréditaire de type I (OMIM 276700)

Lupus néonatal

Une première analyse clinique et biologique permet généralement d'orienter le diagnostic de ces pathologies sans nécessité d'analyse histologique. Dans les syndromes précités, des anomalies morphologiques peuvent orienter le diagnostic.

Dans le cadre des surcharges en fer « syndromiques », une IHC néonatale n'est rapportée que pour les patients atteints de trisomie 18, de trisomie 21, de syndrome de Zellweger et plus récemment de déficit en transaldolase. Dans la trisomie 18, l'atteinte hépatique est secondaire à une cardiopathie. Chez les nouveaux-nés atteints de trisomie 21 avec tableau d'IHC, l'analyse histologique du foie a un intérêt diagnostique particulier. Dans ce cas, l'atteinte hépatique peut être en rapport avec un phénotype d'HP ou secondaire à une infiltration du foie dans le cadre d'une leucémie mégacaryocytaire. En cas de syndrome de Zellweger, l'analyse des acides gras à très longues chaînes plasmatiques ainsi que la recherche de kystes cérébraux ou rénaux aident au diagnostic. Les cas récemment rapportés de déficit en transaldolase présentent une atteinte hépatique comparable à celle décrite dans l'HP.

Dans le cadre des atteintes « non syndromiques », les premiers examens biologiques réalisés devant un tableau d'IHC permettent de faire le diagnostic le plus souvent (bilan infectieux, hématologique et métabolique). En pratique, le diagnostic le plus difficile à confirmer est celui de cytopathie mitochondriale.

Les cytopathies mitochondriales sont généralement responsables d'atteintes multi-systémiques d'expression extrêmement variable et dues à un déficit dans la phosphorylation oxydative<sup>67</sup>. Des mutations de l'ADN mitochondrial ou de l'ADN nucléaire peuvent être responsables d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire. Cette double origine explique les variabilités observées dans le mode de présentation clinique et de transmission intra-familiale. Le foie, organe riche en mitochondries, est souvent atteint chez l'enfant<sup>61</sup>. Sokol et coll. ont proposé une classification chez l'enfant des hépatopathies associées à une cytopathie mitochondriale<sup>61</sup>. L'atteinte hépatique peut se présenter en période néonatale sous la forme d'une IHC. Une atteinte d'autres organes est le plus souvent associée : atteinte neurologique essentiellement mais aussi cardiaque, musculaire ou rénale<sup>60</sup>. Des anomalies biologiques témoins du dysfonctionnement de la chaîne respiratoire sont présentes : élévation du taux de lactate sanguin, anomalie des points rédoxs (lactate/pyruvate > 20, betahydroxybutyrate/acétoacétate > 2), élévation du taux de lactate dans le liquide céphalorachidien. L'analyse spectrophotométrique des complexes de la chaîne respiratoire retrouve un déficit d'un ou de plusieurs complexes<sup>60</sup>. L'analyse quantitative de l'ADN



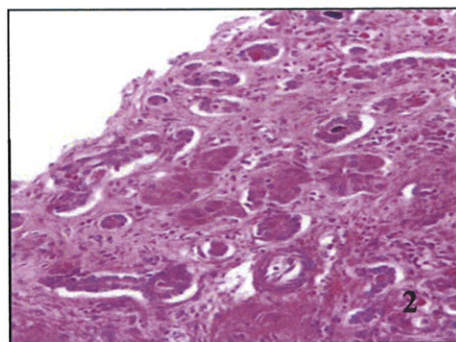
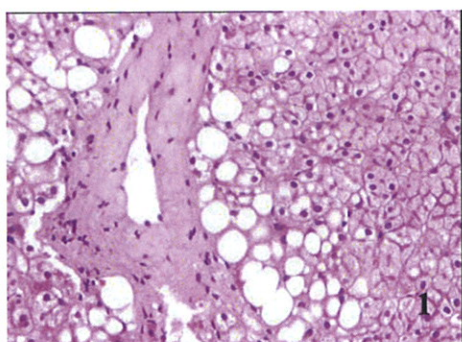
mitochondrial peut retrouver un taux abaissé en cas de déplétion de l'ADN mitochondrial. Le diagnostic est confirmé avec certitude lorsqu'une mutation de l'ADN nucléaire ou de l'ADN mitochondrial est retrouvée. Mais seules certaines mutations ont été mises en évidence à l'heure actuelle<sup>60</sup>. L'analyse histologique du foie des enfants atteints de cytopathie mitochondriales peut retrouver une surcharge en fer, une fibrose et/ou une cirrhose<sup>68-70</sup>. Le diagnostic différentiel avec le phénotype d'HP peut alors être difficile. La présence de certaines particularités histologiques peut aider au diagnostic (voir tableau 6).

### **C - Diagnostics différentiels devant une cirrhose néonatale avec surcharge en fer hépatique :**

Devant une cirrhose néonatale avec surcharge en fer quatre diagnostics doivent être discutés : HP d'origine immune possible, cytopathie mitochondriale, déficit en  $\Delta 4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ -réductase et déficit en transaldolase.

Les deux étiologies les plus fréquentes sont l'HP d'origine immune possible et les cytopathies mitochondriales. Le tableau 6 reprend les caractéristiques générales de ces pathologies.

Les lésions histologiques hépatiques observées au cours des cytopathies mitochondriales sont : la présence d'une stéatose et d'oncocytes.



*1 : stéatose – 2 : hépatocytes oncocytaires*



Tableau 6 : Caractéristiques des causes de cirrhose néonatale avec surcharge en fer.

	<b>HPI</b>	<b>Cytopathie mitochondriale</b>	<b>Déficit <math>\Delta</math>4-3-oxostéroïde-5<math>\beta</math>-réductase</b>	<b>Déficit en transaldolase</b>
<b>Cirrhose</b>	+	+	+	+
<b>Fibrose</b>	+++ Intra-lobulaire	+	+	+
<b>Sidérose intra hépatocytaire</b>	+++	++ Intra-hépatocytaire	++	++
<b>Particularités Histologie hépatique</b>	Cellules géantes et néoductules Respect des espaces portes	Stéatose Oncocytes Aspect mosaïque Rosette Cholestase constante	Cellules géantes et néoductules Stéatose modérée Cholestase	Cholestase
<b>Sidérose extra hépatique</b>	+++	Non décrite en dehors du SRE	+	+
<b>Autres atteintes</b>	Dysgénésie rénale possible	Neuromusculaire fréquente	-	Organes génitaux externes
<b>Biologie dépistage</b>	-	Lactates sanguins Elevées	Chromatographie des acides biliaires	Dosage des pentoses urinaires

## **D - Diagnostics différentiels devant une surcharge en fer extra-hépatique :**

Une surcharge en fer extra-hépatique peut être retrouvée dans d'autres pathologies. En effet, elle est décrite dans l'analyse histologique des glandes salivaires en cas d'infection (parvovirus B19, rubéole), d' $\alpha$ -thalassémie et de tyrosinémie héréditaire de type 1<sup>44,46</sup>.

La précision de l'existence ou non d'une surcharge en fer dans le SRE est primordiale pour différencier l'HP d'autres causes de surcharge en fer. Le SRE (rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse) est toujours épargné dans l'HP à la différence des sidéroses extra-hépatiques observées lors de phénomènes hémolytiques ou d'excès d'apport par transfusion globulaire<sup>29</sup>. Silver et coll. ont décrit une surcharge en fer extra-hépatique dans tous les cas d'HP mais aussi chez 6/37 des cas contrôles présentant une hépatopathie chronique en période périnatale<sup>10,27</sup>. Dans ces 6 cas, la surcharge en fer touchait le SRE à la différence de l'HP.

## **VI - ETIOLOGIE**

Le mécanisme physiopathologique aboutissant au phénotype d'HP (décrit dans le chapitre III) reste imparfaitement connu. Si, dans certains cas, une étiologie infectieuse ou génétique est retrouvée, dans la grande majorité des cas aucune de ces causes n'est mise en évidence. L'hypothèse développée par Whittington est celle d'une origine allo-immune.

### **A - Infectieuse :**

Certains auteurs ont rapporté des cas de phénotypes d'HP associés à une infection. Plusieurs agents pathogènes ont ainsi été décrits comme possiblement associés à l'HP : CMV, parvovirus B19, rubéole, échovirus 9 et HSV<sup>19,36,71</sup>. Le phénotype observé serait secondaire à une atteinte hépatique fœtale débutant in utero. Ces infections virales peuvent entraîner une atteinte hépatique périnatale mais on observe classiquement des lésions histologiques différentes de celles observées dans l'HP : nécrose et inflammation importantes hépatiques, extra-hépatiques et placentaires<sup>15</sup>. Seul un cas d'infection à CMV a été rapporté chez un

enfant présentant un phénotype d'HP confirmé histologiquement<sup>72</sup>. Pourtant, la recherche de ce virus a été réalisée dans tous les cas d'IHC néonatales avec phénotype d'HP rapportés dans la littérature ; le CMV n'a jamais été retrouvé en dehors du cas précité. Le lien de causalité entre infection virale et phénotype d'HP n'est donc pas démontré.

## **B - Génétique :**

### **1 - L'hypothèse d'une transmission similaire à celle de l'hémochromatose héréditaire infirmée :**

Une étiologie génétique a été suggérée initialement devant le taux élevé de récurrences et par analogie avec le mode de transmission observé dans l'hémochromatose héréditaire (HH) de l'adulte et dans la plupart des pathologies métaboliques du jeune enfant<sup>73</sup>.

#### **a) Métabolisme du fer et hémochromatose héréditaire de l'adulte ou de l'adolescent<sup>22, 29, 74, 75</sup> :**

La régulation du bilan martial par l'organisme dépend de plusieurs mécanismes. Les avancées dans la compréhension du métabolisme du fer ont permis de mettre en évidence plusieurs protéines impliquées dans la physiopathologie des HH et de retrouver une origine génétique aux HH de l'adulte et de l'adolescent.

Le schéma 1 et le tableau 7 résument les principales protéines de régulation de l'homéostasie du fer et leur implication dans la physiopathologie des HH. Les détails sont développés dans l'annexe 2.

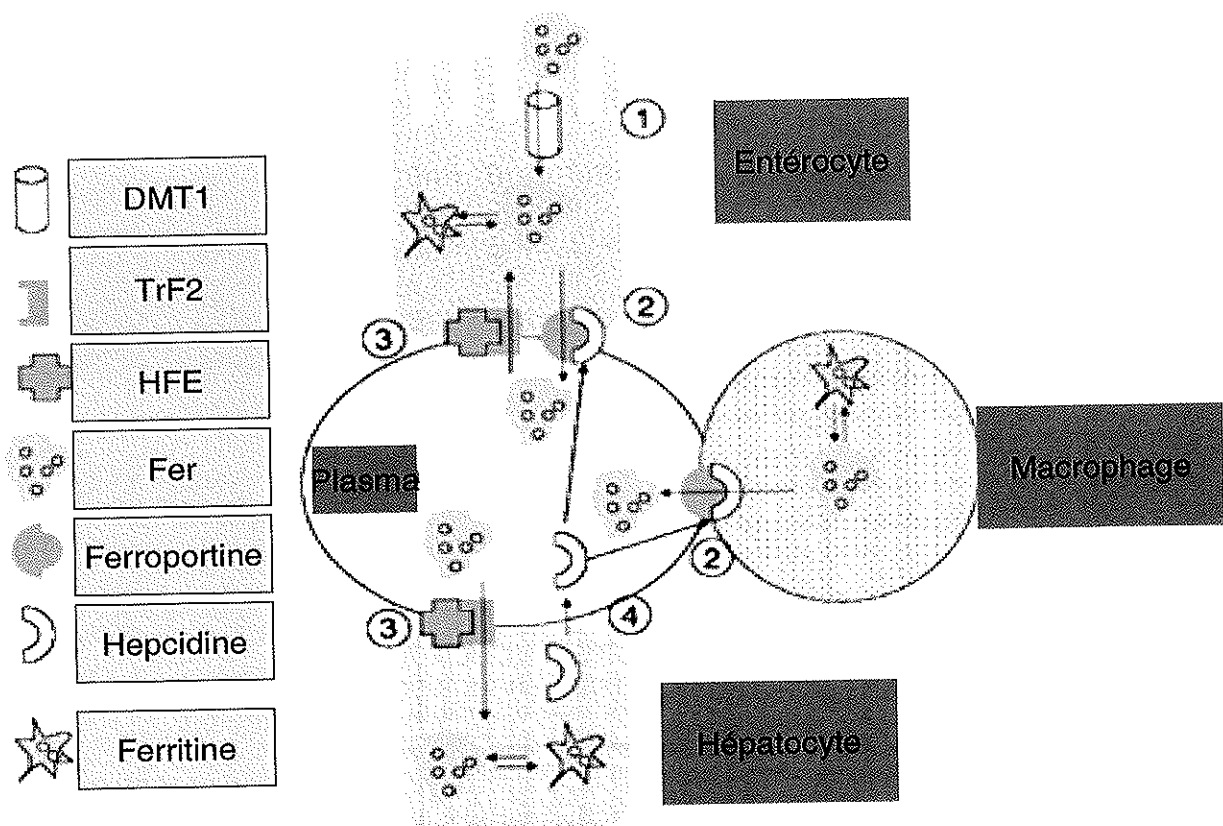


Schéma 1 : Homéostasie du fer d'après Batts<sup>29</sup>

**1 - absorption du fer de la lumière digestive dans l'entérocyte par l'intermédiaire du récepteur DMT1, augmentation du fer intra-entérocytaire exerçant un rétrocontrôle négatif sur DMT1**

**2 - excretion du fer intracellulaire (entérocyte ou macrophage) vers le plasma par la ferroportine**

**3 - association HFE-récepteur de la transferrine qui entraîne le transfert du fer du plasma vers le secteur intracellulaire et stimule la synthèse d'hepcidine par l'hépatocyte**

**4 - l'hepcidine synthétisé dans l'hépatocyte est excrétée et inhibe la ferroportine**

Tableau 7 : Différents types d'hémochromatose héréditaire et physiopathologie

Type	Age	Protéine impliquée	Retentissement
Type 1	adulte	HFE	Diminution de synthèse d'hepcidine, absence de rétrocontrôle sur la ferroportine, diminution du fer intra-entérocytaire, stimulation de DMT1, augmentation de l'absorption digestive du fer
Type 2A	juvénile	Hémojuveline	Diminution du rétrocontrôle sur la ferroportine, augmentation du transfert du fer intra-cellulaire vers le plasma
Type 2B	juvénile	Hepcidine	
Type 3	adulte	TfR2	Diminution de la synthèse d'hepcidine
Type 4	adulte	Ferroportine	Accumulation de fer intra-entérocytaire ou macrophagique

#### b ) Analyses génétiques dans l'HP :

Deux séries ont tenté de démontrer l'hypothèse d'une étiologie génétique à l'HP en étudiant le mode de transmission dans les familles ayant eu un enfant atteint d'HP et en recherchant chez ces enfants des mutations des gènes impliqués dans l'HH<sup>5,76</sup>. Plusieurs arguments vont contre cette hypothèse :

- l'hypothèse d'une transmission dominante à pénétrance variable ne peut être retenue puisque aucun des parents ou des enfants sains de la fratrie d'un enfant atteint d'HP ne présente d'anomalie biologique ou clinique ressemblant à celle observée dans l'HP<sup>77</sup>.

- si dans leur étude Kelly et coll.<sup>5</sup> ont retenu un mode de transmission autosomique récessif dans 23/27 familles étudiées, les critères de sélection des patients inclus était imprécis, la confirmation histologique du phénotype d'HP était rarement réalisée et les diagnostics différentiels recherchés devant une IHC néonatale n'étaient pas précisés. Devant l'absence de ces informations, on ne peut être assuré que les patients inclus aient réellement un phénotype d'HP.

- plusieurs cas de fœtus ou d'enfants atteints d'HP issus de la même mère mais de pères différents ont été rapportés<sup>5,78</sup>. Compte tenu de la rareté de cette pathologie, l'hypothèse d'une transmission sur un mode autosomique récessif est très peu probable dans ces observations, d'autant plus qu'on ne retrouve pas de consanguinité chez les parents.

- en cas de pathologie génétique autosomique récessive le taux théorique de récurrence est de 25% ce qui est bien inférieur aux observations faites dans l'HP (80 %)<sup>1</sup>.

- enfin, aucune des mutations recherchées dans les gènes impliqués dans les HH n'a été mise en évidence chez les patients HP de ces 2 études<sup>5,76</sup>.

L'hypothèse d'une étiologie génétique n'est donc pas retenue pour l'ensemble des cas d'HP décrits, même si certains cas ont été rapportés récemment.

## **2 - Etiologie génétique confirmée :**

### **a ) Déficit en $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase :**

Le déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase (OMIM 235555) se traduit par une accumulation d'acides biliaires avec une structure  $\delta(4)$ -3-oxo dépistée sur la chromatographie urinaire des acides biliaires responsable classiquement de cholestase néonatale à  $\gamma$ GT normale. Un gène responsable (gène AKR1D1) a pu être mis en évidence. La transmission de ce gène est autosomique récessive.

Cinq enfants présentant ce déficit et un phénotype d'HP ont été rapportés<sup>79,80</sup>. Ces enfants présentaient une IHC néonatale sans intervalle libre. Le bilan biologique retrouvait une baisse des facteurs de coagulation, une hypoglycémie, une hypoalbuminémie associées à une thrombopénie et une augmentation importante de la bilirubine conjuguée de manière constante. L'analyse histologique mettait en évidence une cirrhose avec une surcharge en fer

intra-hépatocytaire et une surcharge en fer extra-hépatique épargnant le SRE dans plusieurs organes. On ne retrouvait pas d'autre anomalie phénotypique particulière chez ces enfants.

L'hypothèse soulevée pour les cas d'HP avec déficit en  $\delta(4)$ -3-oxostéroïd-5-beta-reductase est le rôle joué par les acides biliaires dans le transport intra-hépatique du fer, les acides biliaires augmentant l'excrétion biliaire du fer chez des souris présentant une surcharge en fer<sup>80</sup>.

#### **b ) Déficit en transaldolase :**

Les transaldolases sont des enzymes clés dans le métabolisme des pentoses (OMIM 606003). Un déficit en transaldolases s'observe en cas de mutation du gène TALDO1 présente à l'état homozygote. Le dépistage se fait par l'analyse des pentoses urinaires. Trois cas de phénotype complet d'HP ont été rapportés chez des fœtus ou des enfants présentant cette mutation<sup>81,82</sup>.

### **C – Idiopathique - possiblement immunologique :**

Les mécanismes physiopathologiques de l'HP restent mal connus. Beaucoup d'arguments vont contre une étiologie génétique. En dehors de rares cas pour lesquels une étiologie a pu être mise en évidence (déficit en transaldolase, déficit en  $\delta(4)$ -3-oxostéroïd-5-beta-reductase et, peut-être, infection à CMV anténatale), aucune étiologie n'est retrouvée. Whittington a proposé en 2005 l'hypothèse d'un mécanisme allo-immun dans la physiopathologie de ces HP idiopathiques<sup>1</sup>.

Cette théorie repose sur les observations cliniques des cas rapportés de familles ayant eu plusieurs fœtus ou enfants atteints d'HP.

- Le taux de récurrence après une première grossesse compliquée d'HP est très élevé : 80 %.
- Beaucoup d'arguments vont contre une transmission génétique (voir chapitre V2b)
- Les cas pour lesquels une anomalie génétique ou une étiologie infectieuse ont été retrouvées sont excessivement rares.
- Plusieurs enfants atteints d'HP issus de la même mère mais de pères différents et non l'inverse, ont été rapportés, ceci évoquant une étiologie maternelle.

- Le taux de récurrence est comparable à ce qu'on observe dans les pathologies allo-immunes responsables d'anémie ou de thrombopénie.

Historiquement, la pathologie allo-immune a été décrite dans les incompatibilités Rhésus responsables d'anémie et d'anasarque foetoplacentaire. Dans ce cas, le fœtus présente sur ses globules rouges des antigènes (Ag) issus du père mais dont la mère n'est pas porteuse. Durant la grossesse, les globules rouges fœtaux vont passer dans la circulation sanguine maternelle et être reconnus par le système immunitaire de la mère comme « non soi ». Il va alors y avoir production d'anticorps (Ac) maternels. Seuls les immunoglobulines G (Ig-G) vont traverser le placenta à partir de la 18<sup>ème</sup> SA pour rejoindre la circulation fœtale et se fixer sur l'Ag fœtal<sup>83</sup>. Il y a alors destruction des globules rouges porteurs de l'Ag paternel se traduisant par une anémie fœtale<sup>84</sup>. Le mécanisme de l'allo-immunisation plaquettaire est identique<sup>85</sup>. D'autres pathologies allo-immunes ont depuis été décrites : glomérulonéphrites néonatales et arthrogrypose<sup>86</sup>. Dans le cas des glomérulonéphrites, la mère présente un déficit génétique homozygote responsable de l'absence d'expression d'une protéine rénale. Celle-ci est, par contre, synthétisée chez le fœtus qui possède l'allèle paternel codant<sup>87-89</sup>. Dans le cas de l'arthrogrypose, l'Ag cible est le récepteur de l'acétylcholine fœtale. Celui-ci ayant une forme différente de celui de la mère est reconnu comme « non soi » par la mère qui produit des anticorps contre cet Ag, entraînant une arthrogrypose<sup>90</sup>.

Dans l'hypothèse de Whittington, la mère s'immuniserait pendant la grossesse contre un Ag fœtal qu'elle reconnaîtrait comme « non soi », les IgG produites rejoindraient par voie transplacentaire la circulation fœtale à partir de la 18<sup>ème</sup> SA et leur fixation sur l'Ag cible serait responsable de lésions tissulaires fœtales et/ou d'une altération des mécanismes de régulation du fer. Quatre types de mécanismes pourraient être impliqués : lyse cellulaire par fixation de l'Ac sur l'Ag cellulaire par activation du complément et/ou du SRE, réponse médiée par les lymphocytes T du fœtus induite par la présence de l'Ac, formation de complexes immuns circulants Ag-Ac pouvant se déposer dans certains organes et entraîner des lésions et inhibition des fonctions de l'Ag fœtal par fixation de l'Ac sur l'Ag cible<sup>1</sup>.

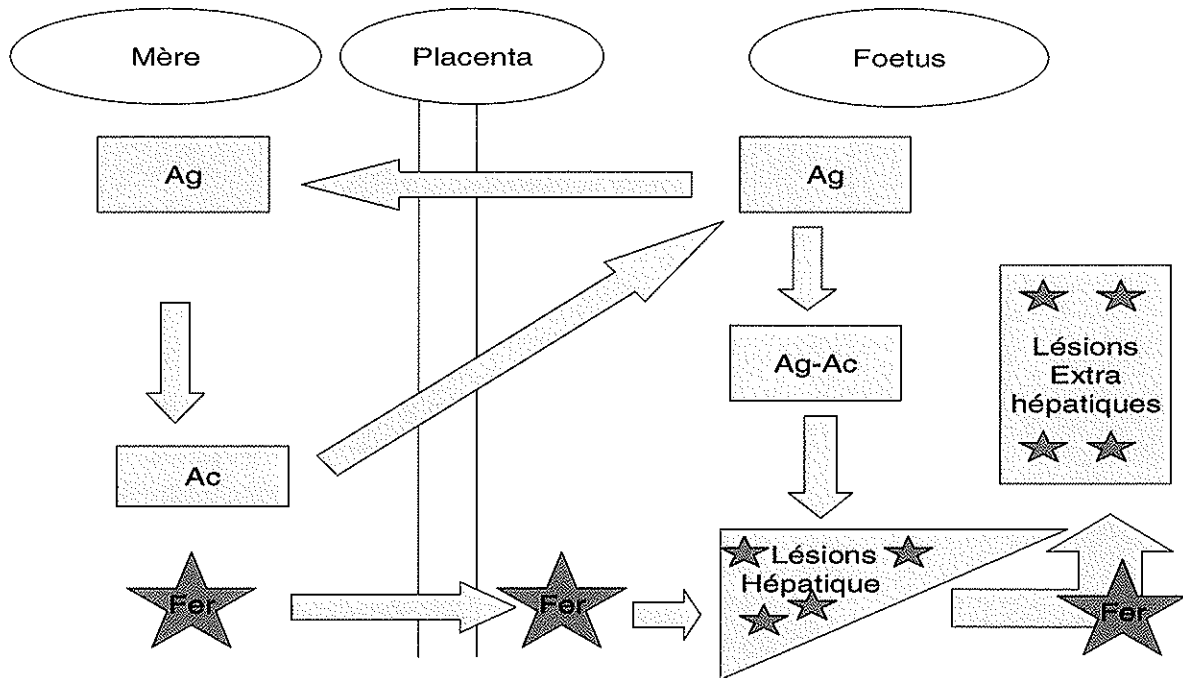
Pour Whittington, cet Ag impliqué dans la régulation de l'homéostasie du fer chez le fœtus serait probablement un Ag exprimé par le foie fœtal. En effet, le foie est un organe clé dans le contrôle de l'homéostasie du fer pendant la vie intra-utérine<sup>91</sup>. De plus, le caractère moins intense de la sidérose extra-hépatique par rapport à la sidérose hépatique et son absence chez certains fœtus présentant des signes d'hépatopathie chronique sont des arguments pour penser que l'atteinte hépatique fœtale précède la sidérose extra-hépatique



dans l'HP<sup>92</sup>. Si pour Silver et coll. la surcharge en fer extra-hépatique peut être due à la persistance du canal d'Arentius et n'est pas nécessairement secondaire à l'atteinte hépatique<sup>27</sup>, pour d'autres auteurs elle n'apparaîtrait que secondairement à l'atteinte hépatique lorsque les capacités de stockage hépatique du fer sont dépassées.

La fixation des Ac sur l'Ag foetal hépatique entraînerait une altération des fonctions des hépatocytes. Ceux-ci ne pourraient plus réguler le flux intra-cellulaire du fer et seraient plus sensibles à ses propriétés oxydantes. Il en résulterait une surcharge en fer massive du foie, une lyse des hépatocytes et une perte des fonctions régulatrices du foie responsable d'une accumulation secondaire du fer dans d'autres organes<sup>1</sup>.

Schéma 2 : Hypothèse physiopathologique dans l'HP d'origine immune d'après Whittington



L'Ag foetal n'a pas encore pu être mis en évidence. Une des protéines candidates serait une protéine exprimée par le foie foetal ayant un poids moléculaire de 32 kDA. En effet, Whittington et coll. ont testé les sérums des mères ayant eu une grossesse compliquée d'HP sur plusieurs protéines. Ces sérums réagissaient de manière significative avec cette protéine présente uniquement dans le foie foetal murin ou humain. Aucune réaction n'était observée avec les sérums des patientes «saines» contrôles<sup>1</sup>. Ces résultats préliminaires n'ont pas été

confirmés à l'heure actuelle. L'identification de l'Ag cible est un enjeu majeur pour valider cette théorie et permettre éventuellement de détecter les grossesses à risque d'HP.

## **VII - Evolution**

### **A - Evolution individuelle :**

Le pronostic de l'HP est sévère. L'atteinte fœtale est souvent responsable de MFIU. Les nouveaux-nés atteints présentent rapidement une IHC d'évolution souvent fatale en quelques jours ou quelques semaines. Les complications de l'IHC sont augmentées par l'immunodépression de la période néonatale. Beaucoup de ces enfants décèdent de décompensation multi-viscérale d'origine septique<sup>24</sup>.

En cas de survie, ont été rapportés : un cas d'hépatocarcinome<sup>93</sup>, des complications dues à l'HTP et un retard de développement psychomoteur<sup>94,95</sup>. Même en cas d'évolution initiale favorable, une surveillance prolongée est donc nécessaire.

### **B - Récurrence intra-familiale :**

Le risque pour une femme ayant déjà eu un enfant atteint d'HP qu'une de ses prochaines grossesses se complique de cette pathologie est de 80 %<sup>1,5</sup>. Actuellement, aucun moyen ne permet de prédire quel fœtus sera atteint et avec quelle gravité. A l'intérieur d'une même famille on peut retrouver des décès in utero, des nouveaux-nés atteints décédés et des nouveaux-nés atteints ayant survécu<sup>5</sup>.

Kelly et coll. ont rapporté le cas d'une grossesse triple (trichoriale triamniotique) où un seul des trois enfants était atteint<sup>5</sup>. Ekong et coll. ont rapporté 4 jumeaux (grossesse bichoriale biamniotique dans les 2 cas) ayant une atteinte différente : dans les 2 cas un jumeau présentait une atteinte sévère et l'autre ne présentait que des stigmates biologiques d'atteinte hépatique avec une  $\alpha$ FP et une ferritine élevées<sup>96</sup>. Un bilan biologique était réalisé chez ces 2 enfants uniquement parce que leur jumeau était malade. Chez 8/12 patients considérés comme «non atteints» apparentés à un cas d'HP, des anomalies biologiques

recherchées systématiquement étaient présentes ( $\alpha$ FP et ferritine élevées) dans la série de Whittington<sup>97</sup>. Il est donc possible que les 20% d'enfants décrits comme «non atteints» aient en fait une atteinte infra-clinique que seul un dépistage biologique systématique puisse mettre en évidence. Ekong et coll. ont recommandé de réaliser systématiquement chez les enfants apparemment «non atteints» un bilan biologique en cas d'antécédent d'HP dans la famille<sup>96</sup>.

## VIII – TRAITEMENT

### A - Traitement symptomatique<sup>18, 59</sup> :

Les nouveaux-nés présentant une IHC doivent être hospitalisés dans un service spécialisé avec possibilité de réanimation. En cas d'aggravation, un rapprochement d'un centre de greffe doit être réalisé le plus précocement possible pour les équipes réalisant des transplantations hépatiques dans cette indication<sup>18,98</sup>. La prise en charge symptomatique est basée sur l'expérience de réanimation néonatale avec des adaptations spécifiques à la pathologie hépatique. (Voir encadré 2)

Les cas d'évolutions favorables chez des nouveaux-nés atteints d'HP traités uniquement par traitement symptomatique sont rares : seules quatre cas ont été rapportés dans la littérature<sup>9,94,95,99</sup>. Un de ces enfants présentait une cirrhose compliquée d'HTP et un présentait un retard de développement psychomoteur important.

Encadré 2 : Prise en charge d'une IHC néonatale<sup>18, 59</sup>

- Un monitoring hémodynamique (pression artérielle, diurèse), métabolique (bilan électrolytique, glycémie), des fonctions de coagulation et neurologique (signe d'encéphalopathie) doit être instauré.
- Apports hydro électrolytiques réduits aux 2/3 des apports recommandés pour l'âge avec apports limités en sodium (risque d'hyperaldostérionisme, syndrome œdémateux, oligurie)
- Lutte contre l'hypoglycémie par apports intraveineux continus (nécessité d'abord central si utilisation de concentration de glucosé supérieur à 15%)
- Limitation de l'apport protéique à 2g/kg/j.
- Apports entéraux : doivent être repris après élimination de galactosémie, tyrosinémie et déficit du cycle de l'urée.
- Traitement par inhibiteur de la pompe à protons systématique (risque hémorragique).
- Apport de vitamine K (300 µg/kg/j)
- Traitement anti-infectieux : un traitement par Acyclovir IV doit être débuté devant toute IHC néonatale, associé à un traitement antibiotique probabiliste (céphalosporine, aminoside) +/- antifongique selon les équipes.
- Utilisation de produits sanguins en cas d'anomalies hématologiques et de coagulation (transfusion érythrocytaire, plaquettaire et plasma frais congelé).
- Les traitements sédatifs doivent être évités pour permettre d'évaluer les signes cliniques et électriques d'encéphalopathie hépatique.
- En cas d'apparition de signe d'encéphalopathie hépatique : recours à une ventilation mécanique assistée sous sédation.
- Recherche de signe d'incompétence circulatoire : remplissage +/- traitement par amines.
- Recherche d'insuffisance rénale avec possibilité de recours à des techniques d'hémodialyse ou hémodiafiltration en absence de reprise d'une diurèse après traitement par diurétique.

## B – Traitement médicamenteux :

### 1 - Traitement chélateur du fer et anti-oxydant :

La première avancée dans le traitement de l'HP s'est faite par l'introduction d'un « cocktail » médicamenteux associant chélateur du fer et anti-oxydants.

Le chélateur du fer est le déferoxamine. Son but est de diminuer la surcharge en fer de l'organisme en augmentant l'excrétion rénale du fer<sup>100</sup>. L'utilisation isolée d'un chélateur du fer est inefficace<sup>78,101,102</sup>. Le fer ionisé possède des propriétés oxydantes qui vont altérer le fonctionnement cellulaire notamment mitochondrial.

Le traitement anti-oxydant a pour but de diminuer l'activité oxydative du fer et de limiter les lésions hépatocytaires. L'utilisation d'un traitement anti-oxydant (association de N-acétylcystéine, prostaglandine-E1, sélénium et D- $\alpha$ -tocophéryl polyéthylène glycol) a été proposée pour la première fois en 1993 par Shamieh et coll. qui ont rapporté trois cas de nouveaux-nés atteints d'HP ayant eu une évolution favorable avec ce traitement<sup>100</sup>.

Traitement médicamenteux proposé par Withington<sup>15</sup> et recommandé par le service d'hépatologie pédiatrique du Kremlin-Bicêtre :

Déferoxamine : 30mg/kg/j IV sur 8heures tant que ferritine > 500 mg/ml
N-acétylcystéine : 200 mg/kg/j en 3 fois PO pour 17 à 21 prises
Sélénium : 3 mg/kg/j IV continu le temps de l'hospitalisation
Vitamine E : 25 UI/kg/j en 2 prises PO pendant 6 semaines
Prostaglandine E1 : 0,4 – 0,6 mg/kg/j IV sur 3 heures pendant 10 jours

### 2 - Efficacité dans l'HP :

L'utilisation de ce traitement est empirique et n'a jamais été démontrée par des essais cliniques<sup>15</sup>. Il permet une survie dans environ 20% des cas avec une efficacité variable selon les études<sup>15</sup>. Les critères précis d'inclusion des patients dans ces études ne sont pas identiques (une surcharge en fer extra-hépatique n'est pas toujours présente et les diagnostics étiologiques du phénotype d'HP ne sont pas toujours recherchés) ; ceci rend l'interprétation

difficile. Le tableau 8 reprend l'ensemble des données de la littérature sur l'efficacité de ce traitement dans l'HP<sup>3,4,7-9,11</sup>.

Tableau 8 : Efficacité du traitement chélateur du fer-anti-oxydants dans l'HP

	Rodrigues n=19	Sigurdsson n=13	Flynn n=8	Grabhorn n=16	Leblanc n=7	Heffron n=8
Patients recevant un traitement médicamenteux	10	7	5	10	7	6
Résultats	Favorable : 1/10 Décès ou recours à TH : 9/10	Favorable : 0/6 Décès ou recours à TH : 6/6	Favorable : 2/5 Décès ou recours à TH : 3/5	Favorable : 4/10 Décès ou recours à TH : 6/10	Favorable : 7/7 Décès ou recours à TH : 0/7	Favorable : 3/6 Décès ou recours à TH : 3/6

TH : Transplantation hépatique

Dans leurs études Rodrigues et Sigurdsson n'ont pas retrouvé d'augmentation de la survie avec l'utilisation du traitement médicamenteux<sup>7,8</sup>. Pour d'autres auteurs comme Grabhorn et Flynn, l'utilisation précoce d'un traitement médicamenteux doit être proposée. Elle permettrait une évolution favorable des cas les moins sévères et une survie jusqu'à la réalisation d'une transplantation hépatique (TH) dans les autres cas<sup>3,9</sup>.

### 3 - Effets secondaires de ce traitement :

Les agents pharmacologiques contenus dans ce « cocktail » peuvent avoir des effets secondaires néfastes. La prostaglandine-E1 entraîne la persistance de l'ouverture du canal artériel avec un risque d'hypertension artérielle pulmonaire pouvant compliquer un état cardio-respiratoire déjà précaire chez des nouveaux-nés souvent prématurés<sup>100</sup>. La déferoxamine, par son action sidérophore, peut potentialiser le risque d'infection bactérienne et pour plusieurs auteurs les sepsis survenus chez certains nouveaux-nés pourraient être imputables à l'utilisation de ce traitement<sup>7,8,100</sup>. Les différents auteurs ont adapté leur traitement en fonction de ces effets : pas de prostaglandine en cas de persistance du canal artériel et pas de déferoxamine en cas de sepsis<sup>8,100</sup>.

L'utilisation du traitement médicamenteux est donc controversée mais reste en pratique proposée lorsqu'un cas d'HP est suspecté devant la sévérité du pronostic et la relative innocuité de ce traitement.

## **C - Transplantation hépatique (TH)**

En cas de forme sévère ou d'inefficacité des traitements précédents la TH peut être envisagée. L'HP constitue une des principales indications de TH en période néonatale<sup>103</sup>.

### **1 - Modalités pratiques :**

En France, environ 70 greffes hépatiques sont réalisées chez l'enfant chaque année dont 15% chez des enfants de moins de un an. Les greffons proviennent de donneurs cadavériques ou de donneurs vivants apparentés (depuis 1992 en France). La greffe du foie entier est la technique la plus simple mais elle n'est possible qu'en cas d'adéquation de greffon entre la taille du donneur décédé et celle du receveur ce qui est en pratique rare pour les greffes réalisées en période néonatale. Dans ce cas, le risque d'échec de greffe est plus élevé<sup>103</sup>. En cas de disparité de taille entre donneur et receveur et pour diminuer la pénurie de greffon, des techniques de réduction hépatique par hépatectomie ou lobectomie ont été développées et permettent d'atteindre des disparités de poids donneur/receveur respectivement de 2 à 10. Le plus souvent pour les TH réalisées en période néonatale, un ou deux segments de foie issus d'un donneur vivant ou cadavérique sont greffés. La TH est réalisée en position orthoptique après ablation du foie malade. Le plus jeune enfant ayant été greffé était âgé de 5 jours<sup>104</sup> et le plus petit poids était de 2 kg<sup>98</sup>. Le taux de complications per et post-opératoires est élevé. La survie à un an après TH chez le jeune enfant varie en fonction des indications : 84 % pour les cholestases néonatales contre 64 % pour les hépatites fulminantes. Ces taux sont abaissés lorsque la greffe a lieu en période néonatale avec un taux de survie d'environ 60 % (38 – 67 %) <sup>105-108,103</sup>. La série la plus récente a rapporté un meilleur taux de survie (80 % à 5 ans) chez 10 enfants greffés avant un mois de vie<sup>98</sup>. Les difficultés techniques mais surtout la gravité de l'état général des enfants, rendent compte du faible taux de survie. La plupart des nouveaux-nés présentent une défaillance respiratoire, souvent favorisée par la présence d'une ascite importante, un état hémodynamique précaire et une

insuffisance rénale<sup>103</sup>. Il s'agit le plus souvent de nouveaux-nés hypotrophes présentant un mauvais état nutritionnel ce qui augmente les risques infectieux<sup>103,109</sup>.

A court terme, les complications post-opératoires sont très fréquentes : thrombose vasculaire hépatique, hémorragie, complication biliaire, absence de fermeture de la paroi abdominale. Les complications infectieuses sont responsables du décès dans 50 % des cas. Les rejets de greffe sont moins fréquents que chez des enfants plus âgés<sup>98,103</sup>. A long terme, les enfants survivants auront fréquemment des déficits neurocognitifs dus aux séquelles de l'encéphalopathie hépatique souvent présente avant la TH ou à des lésions cérébrales hémorragiques majorées par les troubles de la coagulation<sup>103</sup>. Ces enfants présentent souvent un retard de croissance<sup>109</sup>. Le risque de syndrome lymphoprolifératif EBV-induit semble plus élevé<sup>110</sup>.

Dans l'étude de Durand et coll.<sup>111</sup> reprenant les TH réalisées à l'hôpital Bicêtre sur une période de 14 ans pour IHC chez des nourrissons, sur les 13 cas d'HP répertoriés durant cette période, une seule TH a été réalisée avec une évolution défavorable.

Les difficultés techniques et le risque de complication élevé en per-opératoire et à distance chez des enfants nécessitant un traitement immunosuppresseur à vie rendent l'utilisation de la TH discutable dans cette indication (chez les enfants de moins de 3 kg) pour les centres français réalisant des greffes hépatiques.

## **2 - Efficacité dans l'HP:**

Les premiers cas de TH pour HP ont été décrits au début des années 1990<sup>112,113</sup>. Plusieurs séries ont rapporté les résultats de la TH dans cette pathologie.

Le tableau 9 reprend les données de la littérature<sup>3,4,7-9</sup>.



Tableau 9 : Efficacité de la TH dans l'HP

	Rodrigues	Sigurdsson	Flynn	Grabhorn	Heffron
Patients recevant une TH	10	5	3	7	4
Résultats	Favorable 5/10 Décès 5/10	Favorable 3/5 Décès 2/5	Favorable 1/3 Décès 2/3	Favorable 7/7 Décès 0/7	Favorable 2/4 Décès 2/4

Le taux de survie variait de 33 à 100% selon les séries. Grabhorn et coll. ont rapporté un taux de succès de 100%<sup>9</sup>. Des réserves peuvent être apportées sur ces résultats. En effet, le poids au moment de la transplantation était plus élevé que dans l'étude de Rodrigues et coll. et, dans plusieurs cas, on ne retrouvait pas de critère permettant d'affirmer le diagnostic d'HP (pas de mise en évidence d'une sidérose extra-hépatique par BGSA ou IRM et pas d'histoire familiale d'HP)<sup>7,9</sup>.

En cas de succès ces enfants présentaient des fonctions hépatiques normales. La surcharge en fer disparaissait progressivement après la greffe<sup>19</sup>.

Un seul cas de récurrence de sidérose sur greffon a été rapporté après réalisation d'une TH<sup>14</sup>.

La TH apparaît donc comme un traitement relativement efficace de l'HP. Son succès dépend en grande partie de l'état de l'enfant avant la greffe. Si le traitement médicamenteux reste discuté, l'ensemble des auteurs s'accordent sur l'importance d'une prise en charge précoce afin d'amener ces enfants à la greffe dans le meilleur état possible si cela s'avère nécessaire<sup>24</sup>.

L'indication d'une TH doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte du poids de l'enfant, de l'état nutritionnel et de l'existence d'une défaillance multi-viscérale.

#### **D - Exsanguino-transfusion :**

Une des hypothèses actuelles dans la physiopathologie de l'HP est un mécanisme immun. Par analogie aux traitements utilisés dans les pathologies auto ou allo-immunes Timpani et coll. ont proposé l'utilisation de l'exsanguino-transfusion dans la prise en charge de nouveau-nés atteints d'HP<sup>15</sup>. Ils ont ainsi rapporté le cas d'un enfant dont l'évolution a été

favorable après utilisation de ce traitement avec la réserve que l'évolution de cet enfant aurait pu être favorable spontanément. La réalisation d'études complémentaires pour valider l'intérêt de cette technique dans l'HP était préconisée par ces auteurs. L'atteinte hépatique débutant précocement pendant la vie intra-utérine, l'intérêt de cette technique est discutable, puisque les lésions hépatiques sont déjà présentes à la naissance.

## **IX – PROPOSITION D'UN TRAITEMENT ANTENATAL IMMUNO-MODULATEUR**

Devant l'hypothèse d'une étiologie allo-immune à l'HP, Whittington et coll. ont proposé un traitement immuno-modulateur pendant la grossesse aux femmes ayant eu un fœtus ou un enfant atteint d'HPi pour tenter de diminuer le taux élevé de récurrence et sa mortalité<sup>97</sup>. Le traitement consistait en une injection hebdomadaire d'immunoglobulines intraveineuses (Ig-IV) à la dose de 1 g/kg de 18 SA jusqu'à la fin de la grossesse. Les modalités de ce protocole étaient basées sur les schémas thérapeutiques utilisés avec succès dans la prévention des anémies<sup>116</sup> et thrombopénies allo-immunes<sup>85,117</sup>. Le seuil de 18 SA était retenu pour débuter le traitement puisque les Ig-G traversent généralement peu le placenta avant<sup>83</sup>. Le mécanisme d'action des Ig-IV peut correspondre à : une diminution de la sécrétion d'allo-Ac maternels, une diminution du transport transplacentaire des allo-Ac, une fixation sur l'Ag cible le rendant non accessible à la fixation des allo-Ac<sup>97</sup>. En 2004, une première série de 16 grossesses chez 15 mères traitées entre 1997 et 2004 a été rapportée<sup>97</sup>. Toutes ces femmes avaient eu leur dernière grossesse compliquée d'HPi. On ne retrouvait aucun décès in utero et aucune anomalie pendant la grossesse. Aucun des 16 enfants ne présentait de signe clinique, dans 4/16 cas on notait des anomalies de la coagulation et dans 12/16 cas une élévation de l' $\alpha$ FP et de la ferritine. Une ponction biopsie hépatique était réalisée dans 4 cas : elle retrouvait une surcharge en fer dans 4/4 cas, des cellules géantes dans 4/4 cas et l'association de lésions de nécrose et de fibrose dans 2/4 cas. Dans 6/16 cas aucun traitement n'était nécessaire, dans 3/16 cas un traitement par Vitamine E seul était instauré et dans 7/16 cas une association Vitamine E – chélateur du fer était prescrite. Le taux de survie à 6 mois était de 100 %, avec un examen clinique et des tests biologiques normaux.

Chez les 2 patients ayant des lésions histologiques sévères, un contrôle de biopsie hépatique à 2 et 4 ans retrouvait une histologie hépatique normale avec disparition de la fibrose. Le traitement par Ig-IV permettait donc une amélioration significative du pronostic ( $p = 0,0009$ ). En 2008, Whittington et coll. ont rapporté une série internationale de 53 grossesses traitées chez 48 femmes<sup>118</sup>. Les résultats confirmaient l'effet bénéfique de ce traitement sur l'évolution des grossesses à risque d'HP ( $p < 0,0001$ ). L'évolution des grossesses était défavorable dans deux cas avec deux décès in utero mais l'autopsie de ces fœtus ne retrouvait pas de phénotype d'HP. Un cas était perdu de vue. Toutes les autres grossesses (52) donnaient naissance à un nouveau-né vivant. Aucun enfant ne présentait d'IHC sévère, 70 % avaient une élévation de l' $\alpha$ FP et de la ferritine. Un traitement médicamenteux était administré chez 24/52 enfants. Tous les enfants survivaient sans séquelle hépatique.

L'utilisation des Ig-IV peut avoir des effets secondaires. Le risque d'effet systémique varie de 3 à 15 %<sup>119,120</sup>. Il s'agit le plus souvent de symptômes « mineurs » : asthénie, nausées, douleurs, fièvre, trémulations, tachycardie ou élévation temporaire de la pression artérielle. Des complications plus graves sont toutefois rapportées<sup>120</sup> : réaction anaphylactique sévère, toxicité rénale, accidents thrombo-emboliques, complications neurologiques avec méningites aseptiques, convulsions, épidermolyses bulleuses, pancytopénie ou transmission d'agent infectieux.

Dans la série de Whittington et coll. une complication sévère a été rapportée<sup>118</sup>, il s'agissait d'une méningite aseptique dont l'évolution était favorable. On ne notait aucun accident anaphylactique grave, une recherche de déficit en Ig-A pouvant augmenter le risque d'anaphylaxie était effectuée préalablement et négative chez toutes ces mères. Les autres symptômes attribués au traitement étaient des céphalées ( $n=2$ ), une urticaire ( $n=1$ ), des nausées ( $n=1$ ), des myalgies ( $n=1$ ). Ces symptômes pouvaient être contrôlés par une modification des débits de perfusion.

Enfin, le coût de ce traitement est élevé. Une cure hebdomadaire revient à 2960 euros (flacon d'Ig-IV, acte de transfusion et hospitalisation de jour). Le coût total d'une grossesse prise en charge est de 65000 euros.

Il s'agit donc d'un traitement efficace mais ayant des effets secondaires potentiellement graves pour la mère et un coût élevé. Les indications de ce traitement doivent donc être posées avec attention.

En France, plusieurs femmes ayant des antécédents de grossesses compliquées d'HPi ont déjà reçu un traitement par Ig-IV. Les résultats obtenus confirmaient l'expérience de

Whittington avec une diminution du taux de récurrence et une amélioration du pronostic de survie des enfants issus de ces grossesses (données non publiées).

## **X - PROBLEMATIQUE ACTUELLE**

L'HP est un syndrome rare, de diagnostic difficile. Une analyse histologique hépatique et extra-hépatique reste nécessaire pour la confirmation du diagnostic. Plusieurs pathologies peuvent être responsables d'une surcharge en fer hépatique. Dans la plupart des cas aucune étiologie n'est retrouvée et l'hypothèse actuelle est que ces cas d'HP idiopathique pourraient être secondaires à une allo-immunisation foeto-maternelle. Le traitement anténatal immuno-modulateur essayé par Whittington et coll. a permis une diminution significative du taux de récurrence et de mortalité des enfants atteints. Ce traitement ne peut être bénéfique que dans les cas d'HP d'origine immune possible. De plus, il présente des effets secondaires et un coût élevé. Les patientes pouvant en bénéficier doivent donc être sélectionnées avec précision.

Devant les difficultés du diagnostic d'HP d'origine immune possible et l'enjeu de ce traitement préventif possible, un comité d'experts (CE) composé de pédiatres hépatologues, d'anatomopathologistes et d'immunologistes a été créé en 2006 dans le cadre du PHRC sur les pathologies allo-immunes. La plupart des dossiers français de suspicion d'HP (HPs) lui est adressé, le but de leur expertise étant de statuer sur le niveau de certitude du diagnostic d'HP possiblement d'origine immune afin de proposer ou non un traitement immuno-modulateur pour les grossesses ultérieures de chacune de ces patientes. Conjointement, une étude immunologique est réalisée sur le sérum des mères incluses dans ce protocole de recherche.

Le but de ce travail rétrospectif est, par l'étude des dossiers soumis au comité d'experts :

- de rapporter la première cohorte française de patients atteints d'HP d'étiologie immune possible et d'analyser ses caractéristiques,
- d'analyser les premiers résultats des études immunologiques réalisées chez ces patientes,
- de tenter de schématiser le raisonnement du CE afin de proposer une démarche diagnostique facilement applicable par les praticiens non spécialistes devant une suspicion d'HP,

- d'évaluer les possibilités de réalisation d'un diagnostic du vivant de l'enfant, le diagnostic ne pouvant être réalisé avec certitude le plus souvent qu'après analyse histologique autopsique.

# **MATERIEL ET METHODE**

## **I - BUT DU TRAVAIL**

Un PHRC national sur les pathologies allo-immunes est coordonné par le Docteur Guignonis (pédiatre néphrologue) depuis 2005. Des dossiers suspects d'HP sont adressés par plusieurs centres français au coordinateur de ce PHRC. Devant les difficultés diagnostiques un CE a été mis en place à partir de 2006 pour analyser ces dossiers et statuer sur le degré de probabilité d'un diagnostic d'HP par mécanisme possiblement allo-immun. Leurs conclusions étaient alors classées selon 4 niveaux de preuve :

- HPi probable (niveau de preuve maximum)
- HPi possible
- HPi peu probable
- HPi exclue (niveau de preuve minimum)

Les cas d'HPi probables et possibles étaient regroupés sous le terme HPi+, et les cas d'HPi peu probables ou HPi exclues sous le terme d'HPi-. Un traitement par Ig-IV n'était recommandé par le CE que pour les femmes dont l'analyse du cas index concluait à HPi+.

Le but de ce travail est de réaliser une synthèse des expertises rendues indépendamment pour chaque patiente, par l'analyse de chaque dossier en regard du niveau d'expertise proposé.

## **II - POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION**

Ce travail correspondait à une étude rétrospective, multicentrique de tous les dossiers expertisés d'octobre 2006 à janvier 2009. Les dossiers ont été adressés au CE par le médecin référent de la patiente ou de son enfant. Après analyse, le comité a statué sur l'indication d'un traitement par Ig-IV pour une grossesse ultérieure en fonction de sa conclusion sur la probabilité d'un diagnostic d'HP par mécanisme immun.

### **III - COMPOSITION DU COMITE D'EXPERTS**

- deux pédiatres hépatologues : Docteur D. Debray (Hépatologie pédiatrique, Hôpital Kremlin Bicêtre, APHP), Docteur P. Broué (Hépatologie gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital des enfants, Toulouse).

- trois anatomopathologistes spécialisées dans les pathologies hépatiques pédiatriques : Docteur M. Fabre (Anatomopathologie, Hôpital Kremlin Bicêtre, APHP), Docteur R. Bouvier et Docteur S. Collardeau-Frachon (Anatomopathologie, Lyon)

- trois médecins immunologistes : Professeur P. Ronco et Docteur H. Debiec (unité INSERM U702, Hopital Tenon, APHP, Paris), Docteur V. Guignonis (coordinateur du PHRC pathologies allo-immunes, Hôpital de la mère et de l'enfant, Limoges).

### **IV – MODALITES PRATIQUES DE L'EXPERTISE**

Pour chaque dossier, les données fournies par le médecin référent (comptes rendus d'hospitalisation, données biologiques, résultats anatomopathologiques) ont été adressées au Docteur V. Guignonis coordonnateur du PHRC sur les pathologies allo-immunes. Chaque mois, 5 dossiers ont été transmis aux différents membres du CE. Lorsqu'une étude histologique avait été réalisée, les lames ont été adressées successivement aux 3 anatomopathologistes du CE, réalisant chacun et de manière indépendante une relecture. Au cours d'une réunion téléphonique mensuelle, ces 5 dossiers ont été rediscutés par le CE avec confrontation des conclusions de chacun pour statuer sur le degré de certitude du diagnostic d'HP par mécanisme immun probable. La conclusion a été rendue après accord de l'ensemble des membres du CE. En cas d'avis discordants ou de données manquantes pour statuer, les dossiers ont été revus une seconde fois.

## V - RECUEIL DE DONNEES

Pour chaque dossier les données suivantes ont été recherchées :

Antécédents personnels et obstétricaux des mères

Déroulement de la grossesse :

- pathologie maternelle
- échographie : RCIU, anomalie du liquide amniotique, anasarque foetoplacentaire, diminution des mouvements fœtaux, autre anomalie échographique
- IRM anténatal si réalisée et résultats
- issue de la grossesse et terme : FCS, MFIU, nouveau né vivant

Pour les FCS et MFIU : données biologiques disponibles, analyse foetopathologique

Pour les nouveaux nés vivants :

- accouchement : notion de souffrance fœtale aiguë, mensurations à la naissance (poids, taille, pc en valeur absolue et en percentile)
- date de début des symptômes
- signes cliniques
- bilan biologique : bilirubine, transaminases,  $\gamma$ GT, bilan de coagulation (TP, facteur V, fibrinogène), albumine, ferritine,  $\alpha$ FP, Hb, Plaquettes
- histologie hépatique et résultats
- recherche d'une sidérose extra-hépatique : présence ou non et méthode de recherche (autopsie, biopsie des glandes salivaires, IRM)
- diagnostics différentiels recherchés et résultats
- traitements reçus : antioxydant, chélateur du fer, transplantation hépatique
- évolution : favorable, décès (cause et date)

Avis des experts : exclue et peu probable (regroupés sous le terme HPI-) et compatible ou probable (regroupés sous le terme HPI+)

En cas de diagnostic d' HPI- : justification

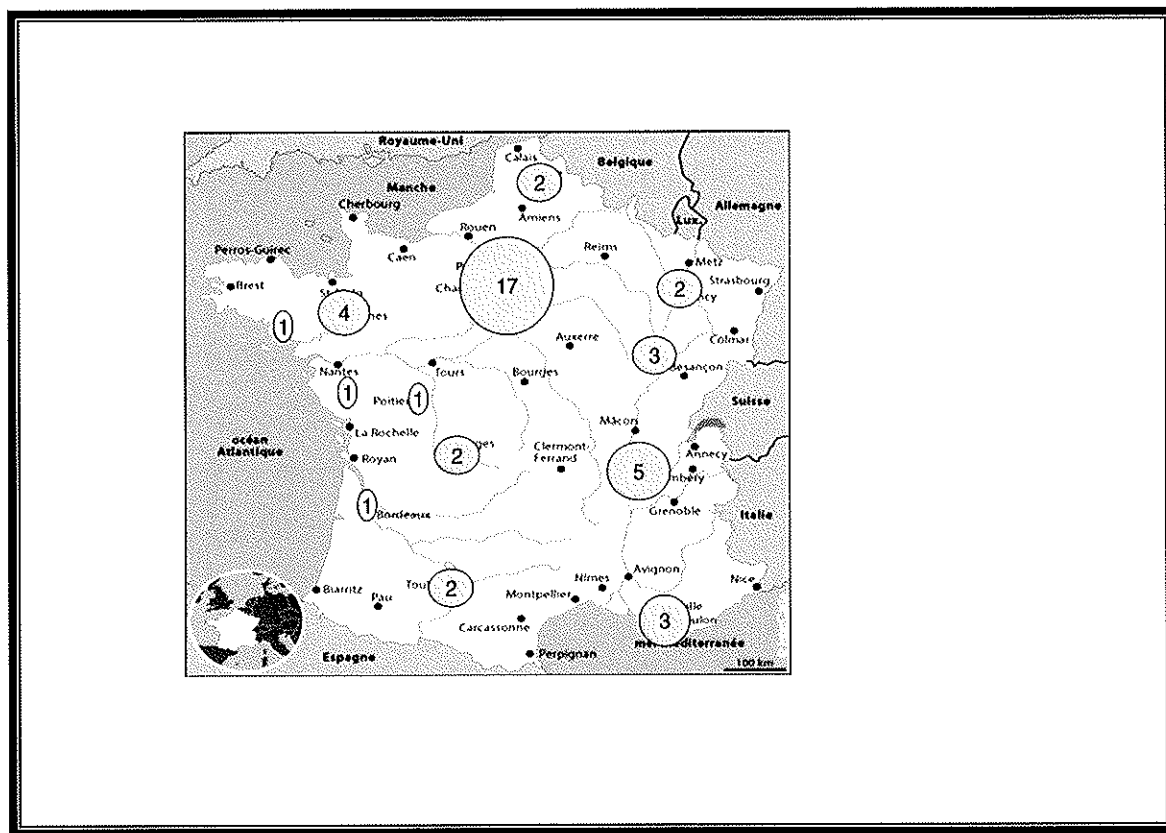


# RESULTATS

## 1 - Description de la population :

Les dossiers de 54 nouveaux-nés ou fœtus issus des grossesses de 44 patientes ont été analysés d'octobre 2006 à janvier 2009 par le comité d'experts.

Schéma 3: Centre d'origine de chaque patiente



### Médecin référent:

- pédiatres hépatologues: 5
- pédiatres de réanimation néonatale: 16
- généticiens: 18
- obstétricien: 1
- pédiatres hospitaliers autres: 4

## **VI - DONNEES IMMUNOLOGIQUES**

Une analyse immunologique du sérum des mères a été réalisée au laboratoire INSERM U702, Hopital Tenon, APHP, Paris.

Des anticorps dirigés contre le foie adulte et/ou embryonnaire humain ou murin ont été recherchés.

## **VII – NON INCLUSION**

Les données d'une grossesse traitée par Ig-IV n'ont pas été retenues.

## **VIII – ANALYSE DES DONNEES ET METHODES STATISTIQUES**

### **A - Données analysées et choix méthodologique :**

L'analyse s'est basée sur les données cliniques, biologiques et histologiques disponibles pour chaque dossier. Lorsque plusieurs valeurs biologiques étaient disponibles pour un même critère, la valeur la plus significative était retenue.

Pour éviter une inflation trop importante du risque alpha global dans ce travail, les tests comparatifs n'ont été réalisés que pour certaines des données recueillies considérées comme les plus pertinentes.

### **B - Analyse statistique :**

#### **1 - Analyse descriptive :**

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane, intervalle interquartile et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs.

## 2 - Analyses comparatives :

Dans le cadre des comparaisons, le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses réalisées était de 0,05. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel SAS® 9.1.2 (SAS institute, Cary, NC).

### a) Comparaison de la moyenne des variables quantitatives selon le groupe : HPI+ vs HPI- :

Les variables quantitatives ne suivant pas la loi normale, la comparaison n'a pas été basée sur les moyennes elles mêmes mais sur les rangs de classement des valeurs, il s'agit de tests non paramétriques.

- Modèle principal : modèle mixte d'analyse de variance basée sur les rangs de classement. Ce modèle mixte utilisait un effet fixe (groupe HN+/HN-) et un effet aléatoire (identifiant de la mère).

La procédure MIXED du logiciel SAS a été utilisée. Cette procédure a permis de tester une différence entre les rangs de classement des valeurs des deux groupes HPI+/HPI- (le groupe étant un effet fixe du modèle) en intégrant dans le modèle la présence d'un effet aléatoire basé sur l'identifiant de la mère. Ceci a permis de prendre en compte la présence de fratries dans cette étude (en effet les données issues d'une fratrie ne pouvant pas être considérées comme étant totalement indépendantes les unes des autres, il était important d'en tenir compte dans les analyses). La population d'analyse dans ce modèle était constituée des 54 enfants de la base de données. Les résultats issus de ce modèle étaient les plus pertinents car ils prenaient en compte la non indépendance des données et l'analyse était réalisée sur l'ensemble des données disponibles.

- Modèle secondaire : Il s'agissait d'une analyse de variance basée sur les rangs de classement qui était effectuée par un modèle n'utilisant qu'un effet fixe (groupe HPI+/HPI-) mais pas d'effet aléatoire. La réalisation de ce modèle secondaire était issue de la difficulté d'obtention de résultats avec la modélisation précédente. Les résultats de ce modèle venaient en appui du précédent.

La population d'analyse était dans ce cas constituée de 44 enfants car on ne considérait alors plus qu'un enfant par femme (en cas de présence de fratrie, on retient alors l'identifiant le plus petit de la fratrie).

### **b) Association entre le groupe : HPI+ vs HPI- et les variables qualitatives :**

Afin d'identifier l'association entre groupe HPI+/HPI- et les différentes variables considérées, nous avons utilisé une régression logistique qui permettait de donner le résultat du test statistique de recherche d'association (p) et la force de l'association entre les deux variables (odds ratio : OR).

Dans ce cas nous avons également utilisé les deux approches préalablement décrites :

- Modèle principal : régression logistique généralisée intégrant l'effet aléatoire relatif à l'identifiant de la mère. La procédure GLIMMIX du logiciel SAS était utilisée.

- Modèle secondaire : régression logistique classique réalisée sur une restriction de l'échantillon (44 enfants).

## **IX - ETHIQUE**

Toutes les patientes ont donné leur consentement écrit pour cette étude après avis éclairé. Une anonymisation des données a été réalisée. Cette étude a obtenu l'accord du CCPPRB régional du Limousin.

### Répartition Fœtus / nouveaux-nés:

Pour 6 patientes les données cliniques et paracliniques pour plusieurs grossesses étaient disponibles. Cinquante quatre dossiers ont été analysés concernant 44 mères différentes dont la répartition était la suivante:

- 42 nouveaux-nés vivants de 36 mères différentes.
- 12 fœtus de 10 mères différentes (2 FCS, 5 IMG et 5 MFIU).

### Données disponibles:

Les données disponibles pour l'analyse de chaque dossier étaient souvent incomplètes. On disposait de renseignements cliniques pour 36/42 (85 %) nouveaux-nés avec plus ou moins de précision selon les dossiers analysés.

Pour les nouveaux-nés vivants les valeurs exactes des données biologiques recherchées étaient disponibles dans 30/42 cas (71,5 %) avec la répartition suivante :

- TP ou INR ou facteur V : 26/42 (62 %)
- Transaminases : 30/42 (71,5 %)
- Albumine : 11/42 (26,1 %)
- Ferritine : 24/42 (57,1 %)

Une étude histologique hépatique était réalisée et pouvait être relue par les anatomopathologistes du CE dans 46/54 cas (85 %). Lors de la première analyse de ces prélèvements par le médecin anatomopathologiste du centre adressant ce dossier, une surcharge en fer était recherchée dans 38/54 cas (70,1 %). Des données concernant l'histologie hépatique et la recherche de fer extra-hépatique (histologique sur autopsie, BGSA ou IRM) étaient disponibles dans 35/54 cas (64,8 %).

## **2 - Description des fœtus HPI+: n = 8 (tableau 10)**

Ces fœtus étaient âgés de 27 à 33 SA.

Il s'agissait d'IMG dans 3 cas et de MFIU dans 5 cas.

### **- Grossesse:**

Dans un cas l'histoire obstétricale n'était pas connue. Des anomalies échographiques étaient retrouvées dans toutes les autres grossesses (7/7). Dans un cas une IRM était réalisée et retrouvait un hyposignal en T2\* au niveau du foie pouvant témoigner d'une surcharge en fer sans anomalie de signal des autres organes.

- Histologie hépatique:

Une analyse histologique hépatique était disponible pour les 8 fœtus. Dans 7/8 cas (87,5 %) une fibrose intra-lobulaire était présente (modérée dans 2/8 cas et intense dans 5/8). Le cas où des lésions de fibrose n'étaient pas observées correspondait à un foie extrêmement nécrosé. Un aspect de cirrhose était retrouvé dans 4/8 cas (50 %), et présent chez les 2 fœtus les plus jeunes (âgés de 27 SA). Une surcharge en fer était présente dans 8/8 cas (100 %) (intra-hépatocytaire exclusive dans 6/8 et non précisée dans 2/8). Des transformations hépatocytaires en cellules géantes ou néoductules existaient dans 4/8 cas (50 %).

- Histologie extra-hépatique:

Une surcharge en fer extra-hépatique (pancréas, thymus, poumon, cœur, tube digestif, thyroïde, surrénales, rein) était retrouvée quand elle était recherchée dans 6/7 cas. Les organes les plus fréquemment atteints étaient le pancréas (n=6) et la thyroïde (n=4). Dans un cas, elle n'était pas recherchée et dans un autre cas elle était recherchée mais non retrouvée. Ces deux cas présentaient une cirrhose avec surcharge en fer intra-hépatocytaire et des lésions de dysgénésie tubulaire rénale. Les autres lésions rapportées étaient la présence de calcifications surrénales dans 1 cas, une dysmorphie dans 2 cas, des lésions de dysgénésie rénale dans 3 cas dont 1 cas associé à une ischémie cérébrale.

- Histologie placentaire:

L'analyse histologique placentaire était réalisée dans 7/8 cas. Elle retrouvait un œdème dans 4/7 cas, une érythroblastose dans 3/7 cas et un infiltrat inflammatoire dans 1/7 cas. Il n'existait pas de surcharge en fer.

- Tableau 10: Description des fœtus HPi+.

Grossesse	Histologie hépatique	Histologie extra hépatique épargnant le SRE	Histologie placentaire
- <u>Echographie</u> :			
RCIU 3/7	Cirrhose 4/8	Fer extra hépatique + 6/7	Œdème 4/7
Oligoamnios 3/7	Fibrose 7/8	Fer extra hépatique - 1/7	Erythroblastose 3/7
Anasarque 3/7	Surcharge en fer 8/8	ND** 1	Intervillite 1/7
Anémie fœtale 2/7	.fer intrahépatocytaire 6/8		Surcharge en fer 0/7
Intestin hyperéchogène 1/7	.exclusif 3/6	Autres:	ND** 1
Art. omb* unique 1/7	.prédominant 2/6	dysgénésie tubulaire rénale 3/8	
ND** 1	.mixte 1/6	calcification surrénale 1/8	
	.localisation non précisée 2/8	dysmorphie 2/8	
	Nécrose 5/8	nécrose cérébrale 1/8	
- <u>IRM</u> : 1/8	Cellules géantes	infiltrat type myofibromatose 1/8	
Hyposignal hépatique	-néoductules 4/8		
	Cholestase 2/8		
	Inflammation 2/8		

\*Art. omb.: Artère ombilicale

\*\* ND : donnée non disponible

### 3 - Description des fœtus HPi- : n=4 (tableau 11)

Ces fœtus étaient âgés de 15 à 27 SA. L'analyse histologique du foie réalisée chez ces 4 fœtus ne retrouvait jamais de fibrose ou de cirrhose. Une surcharge en fer était présente mais de localisation principalement intra-macrophagique. Dans aucun cas il n'existait de surcharge dans les organes autres que le SRE. L'analyse placentaire constatait des lésions d'intervillite dans 3/4 cas.

Tableau 11: Description des fœtus HPI-

Grossesse	Histologie hépatique	Histologie extra hépatique	Histologie placentaire
- <u>Echographie</u> :	Cirrhose 0/4	Fer extra hépatique 1/4	Œdème 3/4
RCIU 2/4	Fibrose 0/4	mais dans le SRE	Erythroblastose 0/4
Hydramnios 1/4	Fer intrahépatocytaire 1/4		Intervillite 3/4
Oligoamnios 1/4	Fer intra macrophagique 3/4	Autres:	Surcharge en fer 0/4
Anasarque 1/4		kystes rénaux 2/4	
	Inflammation 1/4	calcification surrénale 1/4	
- <u>IRM</u> : 0		dysmorphie 2/4	

#### 4 - Description des nouveaux-nés HPI+ : n= 26

- Grossesse et accouchement :

Dans 8/26 cas (31 %) aucune anomalie anténatale n'était rapportée, dans 18/26 cas (69 %) on retrouvait des stigmates d'atteinte intra-utérine (RCIU : 11 ; oligoamnios : 8 ; hydramnios : 2 ; AFP : 6). Aucune IRM anténatale n'était réalisée pour rechercher une surcharge en fer. La naissance était prématurée dans 15/26 cas (57 %). Dans 7/26 cas (27 %) il s'agissait d'enfants nés à terme, sans anomalie détectée pendant la grossesse. Dans 6 cas on ne disposait pas des mensurations du nouveau-né. Les nouveaux-nés étaient hypotrophes dans 10/20 (50 %). On retrouvait une notion de souffrance fœtale aigue (SFA) dans 8/26 cas (30,7 %).

- Symptômes cliniques et biologiques: (tableau 12)

Le début des symptômes était le plus souvent précoce sans intervalle libre par rapport à la naissance. Les principaux signes d'appel cliniques étaient la présence d'œdèmes ou d'une ascite, d'hypoglycémies ou de signes neurologiques. Tous les nouveaux-nés présentaient une IHC. Lorsqu'elle était présente la cytolyse était le plus souvent modérée. La ferritine était toujours > 500 ng/l, la valeur médiane étant de 1770 ng/l.



Tableau 12 : Description clinique et biologique des nouveaux nés HPi+

Date de début		Clinique		Biologie	
ND	4/26	ND	5/26	IHC	26/26
		Hépatomégalie	8/21	TP (n=11):	17,5% (10-36)
< 24h	14/22	Splénomégalie	7/21	Facteur V(n=9) :	21% (0-30)
24-48h	4/22	Oedèmes, ascite	13/21	Albumine (n=7):	20 g/L( 11-30)
> 48 h	4/22	Ictère	7/21		
(J2, J11, J12, J24)		Neurologique, hypoglycémie	12/21	ASAT (n=15):	121 U/L (32-622)
		Hémorragie, purpura	9/21	ALAT (n=13):	86 U/L (7-452)
		Détresse respiratoire	8/21	Cytolyse < 10 N:	12/15
		Détresse hémodynamique	5/21	Cytolyse > 10 N:	3/15
		Oligoanurie	6/21		
		Ballonnement abdominale	1/21	Bilirubine totale (n=13):	226µmol/l (41-726)
		Pâleur, anémie	6 /21	Bilirubine c*.(n=10):	53 µmol/l(23-311)
				gGT (n=7):	34 U/l (7-210)
				Ferritine (n=14) :	1770 ng/ml ( 500-7000)
				αFP (n=6) :	52618 ng/ml (20000-91000)
				Thrombopénie :	16/21
				Anémie :	6/20

ND: donnée non disponible

\* : Bilirubine c.= bilirubine conjuguée

Les valeurs sont exprimées en médiane (valeur minimum-valeur maximum)

Les valeurs entre parenthèses (n=) correspondent au nombre de cas pour lesquels la donnée était disponible.

- Histologie et recherche de fer extra-hépatique: (tableau 13)

L'analyse histologique hépatique était réalisée dans 24/26 cas (dans 3 cas par biopsie hépatique du vivant de l'enfant et 21 cas par examen autopsique). Elle retrouvait toujours une fibrose intense lobulaire associée à une surcharge en fer intra-hépatocytaire. Dans 22/24 cas (91,6 %) un aspect de cirrhose était noté. Dans les 2 cas pour lesquels aucune analyse histologique du foie n'était disponible le diagnostic était retenu car un diagnostic d'HP avait été confirmé histologiquement lors d'une grossesse antérieure (nouveau-né décédé ou fœtus dont l'examen anatomopathologique retrouvait une hépatopathie fibrosante avec surcharge en fer hépatique et extra-hépatique épargnant le SRE). Ces 2 nouveaux-nés présentaient une IHC néonatale sans intervalle libre évoluant rapidement vers le décès, l'autopsie étant refusée par les parents aucune donnée histologique n'était disponible.

Une surcharge en fer extra-hépatique était recherchée (à l'autopsie) dans 21/26 cas et retrouvée dans 16/21 cas (76 %). Elle était présente essentiellement dans le pancréas et la thyroïde mais aussi dans les reins, les surrénales, le thymus, le myocarde, la trachée, les glandes salivaires. Elle n'était jamais retrouvée dans le SRE. Dans 5 cas sans autopsie, la surcharge en fer était recherchée par IRM et/ou BGSA et non retrouvée. Dans ces cas sans confirmation d'une surcharge en fer extra-hépatique, le diagnostic d'HPi était retenu devant des antécédents d'HP confirmées lors de grossesses antérieures.

- Autres lésions histologiques retrouvées :

- dysgénésie rénale dans 2 cas,
- calcifications et surcharge lipidique surrénale dans 1 cas,
- lésions anoxo-ischémiques cérébrales dans 2 cas,
- dysmorphie dans 1 cas (Trisomie 21).

- Evolution :

Dans 1 cas, l'évolution n'était pas précisée. Dans 22/25 cas (88 %) les enfants sont décédés. Dans 8/22 cas, un traitement médicamenteux était instauré sans effet bénéfique (association chélateur – anti-oxydant dans 6 cas et chélateur seul dans 2 cas). Aucune transplantation hépatique n'était réalisée. Dans 6 cas, les enfants sont décédés dans la première semaine de vie. Dans 7 cas, il existait avant le décès des signes d'atteinte neurologique sévère (anomalie de tracés à l'électroencéphalogramme et/ou lésion hémorragique et ischémique sur l'imagerie cérébrale), 2 enfants présentaient une insuffisance cardio-vasculaire résistante à tout traitement. Dans 3/25 cas (12 %), l'évolution a été favorable, ces trois enfants ont reçu un traitement médicamenteux associant chélateur du fer et anti-oxydant débuté avant le troisième jour.

Tableau 13 : Description histologique des nouveaux-nés HPI+

Histologie hépatique		Fer extra hépatique	
-Non connue	2/26	-Non recherché	5/26
-Cirrhose:		-Recherché et +	16/21
Recherchée et +	22/24	par autopsie: 16	
Recherchée et -	2/24	par IRM: 2	
dont 1 PBH à J90 sous traitement médicamenteux		-Recherché et -	5/21
-Fibrose:		par Autopsie: 0	
Recherchée et +	24/24	par IRM et BGSA: 3	
Pan-lobulaire disséquante intense		par BGSA seule 1	
-Fer hépatique:		par IRM seule: 1	
Hépatocytaire strict	10/24		
Surtout hépatocytaire	11/24		
Macrophagique	0/24		
Mixte	1/24		
Non précisé	2/24		
-Nécrose	7/24		
-Cellules géantes	12/24		
-Néoductules	14/24		
-Cholestase	10/24		
-Stéatose	3/24		
(toujours modérée)			
-Inflammation:			
Recherchée et +	17/24		
(lymphohistiocytaire ou hématopoïèse, toujours modérée)			
Recherchée et -	7/24		

- Diagnostics différentiels recherchés :

Dans tous les cas une cause virale a été exclue. Dans 3 cas, les hémocultures étaient positives (Staphylocoques dans 2 cas et E. Coli dans 1 cas). Ces 3 septicémies n'étaient pas retenues comme facteur causal de l'IHC mais comme complication secondaire ayant pu précipiter le décès de l'enfant.

Les autres diagnostics recherchés et non retrouvés étaient : cytopathie mitochondriale (n = 10), galactosémie (n = 11), tyrosinémie héréditaire de type 1 (n = 11), déficit en transaldolase (n = 2) et anomalie de synthèse des acides biliaires (n = 7).

La recherche d'une cytopathie mitochondriale était réalisée par analyse quantitative et/ou qualitative des complexes de la chaîne respiratoire et en cas d'anomalie complétée par recherche des mutations génétiques connues.

Dans les 15 cas où ces diagnostics différentiels n'étaient pas recherchés ni infirmés, le diagnostic d'HPi a été retenu devant l'association d'une fibrose hépatique, d'une surcharge en fer hépatocytaire et extra-hépatique ou devant des antécédents d'HP confirmée lors de grossesse antérieures.

## **5 - Description des nouveaux-nés HPi- : n = 16**

### **- Grossesse et accouchement :**

Dans 1 cas, le déroulement de la grossesse n'était pas connu. Dans 3/15 cas, les échographies anténatales ne retrouvaient pas d'anomalie. Dans 12/15 cas, des stigmates d'atteintes fœtales étaient présents (RCIU n = 6, Oligoamnios n = 2, Hydramnios n = 2, AFP n = 2) et dans 2 cas on retrouvait une hyperéchogénicité intestinale. Dans 2 cas, le terme de la grossesse n'était pas connu. Il existait une prématurité dans 4/14 cas. Les enfants étaient hypotrophes dans 6/16 cas. Une notion de souffrance fœtale aigüe (SFA) était présente dans 12/16 cas.

### **- Symptômes cliniques et biologiques : (tableau 14)**

Le début des symptômes était généralement précoce. Les principaux signes cliniques d'appel étaient la présence d'une hépatomégalie, d'une détresse respiratoire et la présence d'oedèmes. Seuls 11/16 nouveaux-nés présentaient une IHC confirmée par la baisse des facteurs de la coagulation. Lorsqu'elle était recherchée, une cytolyse > 10N était présente dans 50 % des cas. La ferritine était toujours supérieure à 500 ng/l et sa valeur médiane était 15172 ng/l.

Tableau 14 : Description clinique et biologique des nouveaux-nés HPI-

Date de début		Clinique		Biologie	
ND	2/16	ND	2/16	IHC	11/16
< 24h	10/14	Oedèmes, ascite	6/14	TP (n=11)	24,5% (0-37)
24-48h	2/14	Hépatomégalie	9/14	Facteur V (n=11)	18% (0-75)
(J7, J16)		Splénomégalie	5/14	Albumine (n=4)	19,5 g/L( 19-30)
		Pâleur, anémie	7/14	ASAT (n=15)	628 U/L (64-3625)
		Hémorragie, purpura	5/14	ALAT (n=14)	137 U/L (42-5653)
		Hypoglycémie	4/14	Cytolyse < 10 N	7/15
		Détresse respiratoire	9/14	Cytolyse > 10 N	8/15
		Insuffisance hémodynamique	6/14		
		Ictère	7/14	Bilirubine totale (n=7)	257 µmol/l
		Vomissement	2/14		(55-430)
		Insuffisance rénale	2/14	Bilirubine conjuguée (n=17)	153µmol/l
					(31-300)
				gGT (n=7)	49 UI/l(11-248)
				Ferritine (n=10)	15172 ng/ml
					(974-93000)
				αFP (n=4)	35500 ng/ml (1370-78000)
				Thrombopénie (n=15)	4/15
				Anémie (n=16)	6/15

ND: donnée non disponible

Les valeurs sont exprimées en médiane (valeur minimum - valeur maximum)

Les valeurs entre parenthèses (n=) correspondent au nombre de cas pour lesquels la donnée était disponible.

- Histologie : (tableau 15)

L'histologie hépatique était disponible dans 10/16 cas (dans 6 cas par biopsie hépatique et dans 4 cas par examen autopsique). On retrouvait une fibrose dans 5/10 cas (50 %). Une cirrhose était présente dans 3/10 cas (30 %). Dans 5 autres cas on ne disposait pas d'histologie mais on ne retrouvait pas d'argument échographique en faveur d'une cirrhose. Une surcharge en fer hépatique était présente dans 6/10 cas (60 %) et intra-hépatocytaire exclusive ou prédominante seulement dans 3/6 des cas (50 %). Des lésions inflammatoires

étaient notées dans 8/10 cas (80 %). Lorsqu'elle était recherchée la surcharge en fer extra-hépatique n'était pas retrouvée dans 6/7 cas (85 %). Dans 1 cas elle était recherchée et retrouvée mais le diagnostic d'HPi n'a pas été retenu car le bilan étiologique confirmait le diagnostic de cytopathie mitochondriale.

Tableau 15 : Description histologique des nouveaux nés HPi-

<b>Histologie hépatique</b>		<b>Fer extra hépatique</b>	
-ND:	6/16	- non recherché:	9/16
		- recherché et +:	1/7
-Cirrhose	3/10	par histologie	
-Fibrose:	5/10	- recherché et -:	6/7
-Fer hépatique:	6/10	par histologie:	3/6
hépatocytaire strict:	2/6	par IRM:	2/6
hépatocytaire prédominant:	1/6	par IRM et BGSA:	1/6
macrophagique prédominant:	1/6		
mixte:	2/6		
-Nécrose:	4/10		
-Cellules géantes:	2/10		
-Néoductules:	2/10		
-Cholestase:	4/10		
-Stéatose :	3/10		
-Inflammation:	8/10		

ND: données non disponible

BGS: biopsie des glandes salivaires accessoires

- Autres lésions :

- nécrose rénale dans 1 cas
- glomérulonéphrite extra-membraneuse dans 1 cas
- dysmorphie dans 1 cas

- Evolution :

Dans 1 cas, l'évolution n'était pas précisée. Le décès est survenu dans 10/15 cas (66 %). Parmi ces 10 enfants, 3 ont reçu un traitement par chélateur du fer et anti-oxydants et chez un patient une TH a été réalisée. L'évolution a été favorable dans 5/15 cas (33 %), 4/5 de ces enfants ayant reçu un traitement médicamenteux (chélateur du fer +/- anti-oxydant).

## 6 - Critères de diagnostic d'HPi- : (tableau 16)

Les raisons pour lesquelles le diagnostic d'HPi n'était pas retenu par le CE étaient :

- pas d'IHC confirmée : n = 2

- absence de donnée histologique disponible : n = 4

- données histologiques disponibles mais ne correspondant pas aux lésions observées dans l'HP : n = 8

- présence d'une surcharge en fer multi-viscérale mais uniquement dans le SRE : n = 3

- surcharge en fer hépatique mais sans fibrose et sans surcharge en fer extra-hépatique : n = 2

- foie non cirrhotique, fibrose essentiellement portale et absence de fer extra-hépatique : n = 1

- pas de fibrose hépatique et fer extra-hépatique non recherché : n = 1

- pas de surcharge en fer intra ni extra-hépatique à l'autopsie : n = 1

- données cliniques et histologiques non caractéristiques de l'HP avec choc, cytolysse élevée et nécrose importante sur l'analyse histologique du foie : n = 2

- diagnostic confirmé de cytopathie mitochondriale : n = 3

Tableau 16 : Critères de diagnostic d'HPI-

<b>FŒTUS OU ENFANT</b>	<b>ARGUMENTS RETENUS POUR HPI-</b>
IMG à 20SA FCS à 18 SA FCS à 21 SA	<i>Examen autopsique des 3 fœtus : surcharge en fer multiviscérale macrophagique uniquement</i>
IMG à 27 SA	<i>Pas de fibrose hépatique, pas de surcharge en fer extra-hépatique</i>
Nouveau né vivant	<i>Foie de choc</i>
Nouveau né vivant	<i>Pas de fibrose hépatique, pas de fer extra-hépatique</i>
Nouveau né vivant	<i>Pas d'histologie</i>
Nouveau né vivant	<i>Cholestase prédominante, pas d'histologie</i>
Nouveau né vivant	<i>Intervalle libre de 18 jours, cytolyse majeure, nécrose massive du foie sans fibrose</i>
Nouveau né vivant	<i>IHC avec cytolyse majeure sur bas débit, pas d'histologie</i>
Nouveau né vivant	<i>Cytopathie mitochondriale</i>
Nouveau né vivant	<i>Foie non cirrhotique, fibrose portale, pas de fer extra-hépatique</i>
Nouveau né vivant	<i>IHC et cytolyse majeure, pas d'histologie</i>
Nouveau né vivant	<i>Pas de fibrose hépatique</i>
Nouveau né vivant	<i>Cytopathie mitochondriale</i>
Nouveau né vivant	<i>Foie cirrhotique avec surcharge en fer dans le pancréas mais cytopathie mitochondriale</i>
Nouveau né vivant	<i>Pas de surcharge en fer à l'autopsie</i>
Nouveau né vivant	<i>Pas d'IHC</i>
<i>Nouveau né vivant</i>	<i>Pas d'IHC, pathologie cardio-respiratoire au premier plan, sidérose histologique aspécifique</i>



## 7 - Antécédents des mères :

### a) Antécédents médicaux et obstétricaux des femmes HPi+ :

Pour 26 femmes, le diagnostic d'HPi a été retenu par l'analyse des fœtus ou des enfants issus de ces grossesses.

Neuf de ces femmes (35 %), présentaient des antécédents médicaux immunologiques:

- 1 cas de Lupus Erythémateux Disséminé clinique,
- 1 cas de présence d'anticorps (Ac) anti-DNA natif, anti-SSA, anti-SSB et anti-RNP,
- 1 cas d'hypothyroïdie isolée,
- 1 cas d'hypothyroïdie associée à une uvéite,
- 1 cas de thrombopénie gestationnelle,
- 1 cas d'hépatite auto-immune,
- 1 cas de prurit gravidique,
- 2 cas de pré-éclampsie.

Les antécédents obstétricaux de ces femmes sont rapportés dans le tableau 17.

Toutes ces femmes sauf une étaient multigestes. Des antécédents de FCS ou de MFIU avant la grossesse index étaient présents dans 9/26 cas (35 %). Dans 5 cas, la première grossesse était compliquée d'HPi.

Dans 14 cas, une nouvelle grossesse suivait la grossesse index considérée HPi+. Dans 5/14 cas, un traitement par Ig-IV était prescrit pendant la grossesse. Une récurrence de l'HP était notée pour 7 des 9 grossesses non traitées. Si on excluait de l'analyse les grossesses traitées par Ig-IV, le taux de récurrence était de 77,7 %.

Dans 1 cas, une femme avait donné naissance à deux enfants atteints d'HP, issus de pères différents. Enfin, une autre femme avait présenté plusieurs FCS lors d'une première union et lors d'une deuxième union, l'analyse du fœtus confirmait le diagnostic d'HPi.

Dans aucun cas on ne retrouvait de consanguinité parentale.

Tableau 17 : Antécédents obstétricaux des mères HPI+

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
1	FCS (conjoint1)	FCS (conjoint1)	Nouveau né (conjoint1)	FCS (conjoint2)	Nouveau né (conjoint2)	IMG (conjoint2)	Nouveau né (conjoint2 et grossesse Ig-IV sous Ig-IV)		
2	MFIU	FCS	Nouveau né (Grossesse sous Ig-IV)						
3	MFIU	MFIU							
4	Nouveau né	MFIU	Nouveau né	MFIU					
5	Nouveau né								
6	Nouveau né	IVG	MFIU						
7	Nouveau né	Nouveau né							
8	Nouveau né	IVG	IVG	FCS	MFIU	Nouveau né			
9	FCS	Nouveau né	Nouveau né	IMG					
10	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né (Grossesse sous Ig-IV)						

11	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né															
12	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né (Grossesse sous Ig-IV)																
13	Nouveau né	Nouveau né																	
14	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né																
15	Nouveau né	Nouveau né	IMG	Nouveau né (Grossesse sous Ig-IV)															
16	Nouveau né	Nouveau né	FCS	Nouveau né															
17	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né																
18	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né																
19	FCS	Nouveau né	Nouveau né	Nouveau né															
20	MFU	Nouveau né	Nouveau né																

21	FCS																				
22	Nouveau né																				
23	Nouveau né																				
24	Nouveau né																				
25	Nouveau né (conjoint 1)																				
26	Nouveau né																				

FCS : fausse couche spontanée, IMG : interruption médicale de grossesse, IVG : interruption volontaire de grossesse

En grisé : cas index analysés.

### **b ) Antécédents médicaux des mères HPi- :**

Pour 18 femmes, le diagnostic d'HPi a été infirmé après l'analyse des données des fœtus ou des enfants issus de ces grossesses.

L'étude des antécédents médicaux de ces mères retrouvait :

- 1 cas de psoriasis,
- 1 cas d'hypothyroïdie associée à un diabète non insulino-dépendant,
- 1 cas de thrombopénie + cytolyse d'étiologie indéterminée.

On retrouvait une consanguinité parentale dans 5/18 cas (27 %).

### **8 - Données immunologiques :**

Les résultats préliminaires des recherches sur les sérums des mères ont montré la présence d'Ac dans 9/17 des sérums testés de mères HPi+ et dans 6/10 des sérums testés de mères HPi-. Le type de réactivité et la cible antigénique n'étaient pas déterminés.

### **9 - Comparaison HPi+/HPi- :**

Les comparaisons des valeurs quantitatives et qualitatives sont rapportées dans les tableaux 21 et 22.

Tableau 18 : Comparaison des fœtus

	<b>HPi + (n = 8)</b>	<b>HPi- (n = 4)</b>
<b>RCIU</b>	3/7 1 valeur manquante	2/4
<b>Hydramnios</b>	0/7 1 valeur manquante	1/4
<b>Oligoamnios</b>	3/7 1 valeur manquante	1/4
<b>Anasarque</b>	3/7 1 valeur manquante	1/4
<b>Cirrhose</b>	4/8	0/4
<b>Fibrose</b>	7/8	0/4
<b>Fer hépatique:</b>		
-intra-hépatocytaire:	5/8	1/4
-mixte:	1/8	0/4
-macrophagique:	0/8	3/4
-non précisé :	2/8	0/4
<b>Inflammation</b>	2/8	1/4
<b>Fer extra-hépatique (sauf SRE) :</b>	6/7 1 valeur manquante	0/4
<b>Placenta</b>	Œdème : 3/5 Erythroblastose : 3/5 Intervillite : 2/5 1 valeur manquante	Œdème : 3/4 Erythroblastose : 0/4 Intervillite : 3/4

Tableau 19 : Comparaison des nouveaux-nés

	<b>HPI + (n = 26)</b>	<b>HPI - (n = 16)</b>
<b>RCIU</b>	11/26	6/15 1 valeur manquante
<b>Oligoamnios</b>	8/26	2/15 1 valeur manquante
<b>Hydramnios</b>	2/26	2/15 1 valeur manquante
<b>Anasarque</b>	6/26	2/15 1 valeur manquante
<b>Prématurité</b>	15/26	4/14 2 valeurs manquantes
<b>Pas d'anomalie écho</b>	8/26	3/15 1 valeur manquante
<b>SFA</b>	8/26	12/16
<b>Début symptômes &lt; H24</b>	14/22 2 valeurs manquantes	10/14 2 valeurs manquantes
<b>Hépatomégalie</b>	8/21 5 valeurs manquantes	9/14 2 valeurs manquantes
<b>Splénomégalie</b>	7/21	5/14
<b>Œdème, ascite, anasarque</b>	13/21	6/14
<b>Neurologiques</b>	12/21	4/14
<b>Ictère</b>	7/21	5/14
<b>Insuffisance hémodynamique</b>	5/21	6/14
<b>Insuffisance respiratoire</b>	8/21	9/14
<b>Hémorragie</b>	9/21	6/14
<b>Insuffisance rénale</b>	6/21	2/14
<b>Pâleur, anémie</b>	6/21	7/14
<b>Fibrose hépatique</b>	24/24	5/10
<b>Cirrhose</b>	22/24	3/10
<b>Fer intra-hépatocytaire</b>	21/24	3/10
<b>Fer extra-hépatique épargnant le SRE</b>	16/21	1/7

- Valeurs quantitatives :

Tableau 20 : comparaison statistique des valeurs quantitatives

Variable	Modèle Principal : intégrant un effet aléatoire		Modèle Secondaire : ne considérant qu'un enfant par fratrie	
	Nombre de valeurs manquantes (sur 54 enfants)	p	Nombre de valeurs manquantes (sur 44 enfants)	p
ALAT	27	Absence de convergence	19	0,079
ASAT	24	Absence de convergence	16	0,027
Albuminémie	43	Absence de convergence	35	0,230
Ferritine	30	Absence de convergence	22	0,011
Terme SA	2	0,390	2	0,530

Dans 4/5 cas, le modèle intégrant l'effet aléatoire n'a pas pu aboutir à un résultat (absence de convergence du modèle) du fait de nombreuses valeurs manquantes.

Les résultats du modèle secondaire étaient en faveur d'une différence entre les groupes HPI+ et HPI- pour les valeurs d'ASAT ( $p = 0,027$ ) et de ferritine ( $p = 0,011$ ). Les valeurs biologiques comparées sont rapportées dans le tableau 21.



Tableau 21 : Données quantitatives comparées

	HPI+ (n = 26)	HPI- (n = 18)
<b>ALAT en UI/l</b>		
Nombre données disponibles :	11	14
Nombre données manquantes :	15	4
Médiane : (premier et troisième quartile)	66 (32-283)	137 (70-933)
<b>ASAT en UI/l</b>		
Nombre données disponibles :	13	15
Nombre données manquantes :	13	3
Médiane : (premier et troisième quartile)	130 (83-165)	628 (120-1665)
<b>Albumine en g/l</b>		
Nombre données disponibles :	5	4
Nombre données manquantes :	21	14
Médiane : (premier et troisième quartile)	17 (15-20)	19,5 (19-25)
<b>Ferritine en ng/ml</b>		
Nombre de données disponibles :	12	10
Nombre de données manquantes :	14	8
Médiane : (premier et troisième quartile)	1520 (856-2872)	15172 (2000-45000)
<b>Terme en SA</b>		
Nombre de données disponibles :	26	16
Nombre de données manquantes :	0	2
Médiane : (premier et troisième quartile)	34 (32-39)	37 (34,5-39)

- Valeurs qualitatives :

Les résultats issus du modèle principal (c'est-à-dire n'excluant aucune information et prenant en compte la non indépendance des données) ont identifié une association statistiquement significative entre les groupes HPI+ et HPI- pour plusieurs données :

- la présence d'une cirrhose ( $p = 0,007$ ) ; l'OR d'être HPI+ étant de 19 pour le groupe cirrhose + par rapport à cirrhose -
- la présence d'une fibrose hépatique modérée ou intense ( $p = 0,019$ ) ; l'OR d'être HPI+ étant de 42 pour le groupe fibrose + par rapport à fibrose -

- la présence d'une sidérose extra-hépatique ( $p = 0,026$ ) ; l'OR d'être HPI+ étant de 17 en présence d'une sidérose vs absence de sidérose.

Une différence significative était retrouvée dans le deuxième modèle sur le critère hépatomégalie ( $p = 0,032$ ) avec un OR = 0,16 ; IC 95% [0,01-2,32] mais non retrouvée avec le premier modèle.

Les autres critères testés n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Aucune différence significative en terme d'évolution entre le groupe HPI+ et HPI- n'était retrouvée, mais le risque de cécès en cas d'HPI+ était augmenté d'un facteur de 3,24.

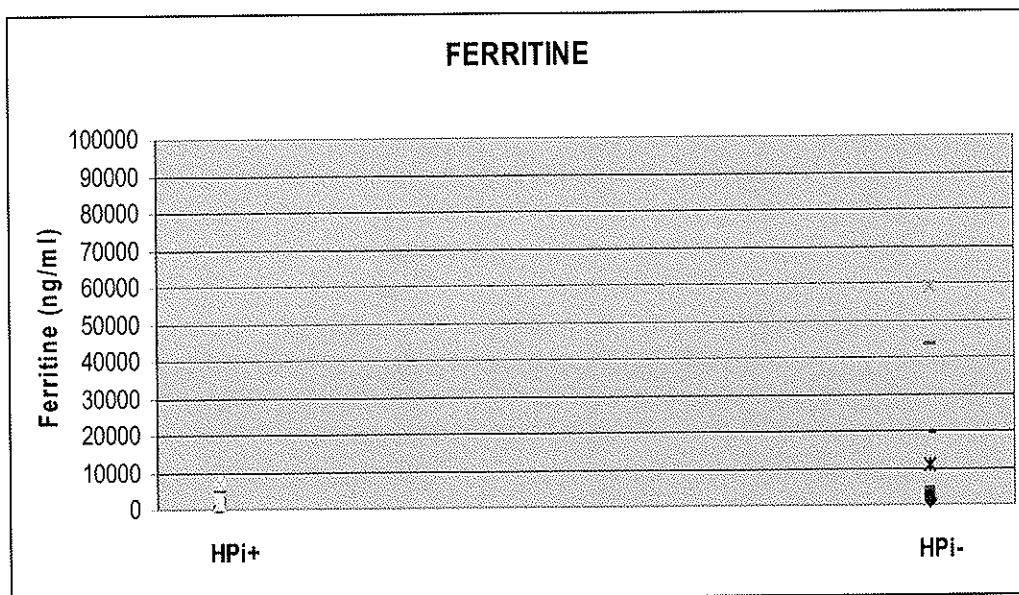
-Tableau 22 : données qualitatives comparées.

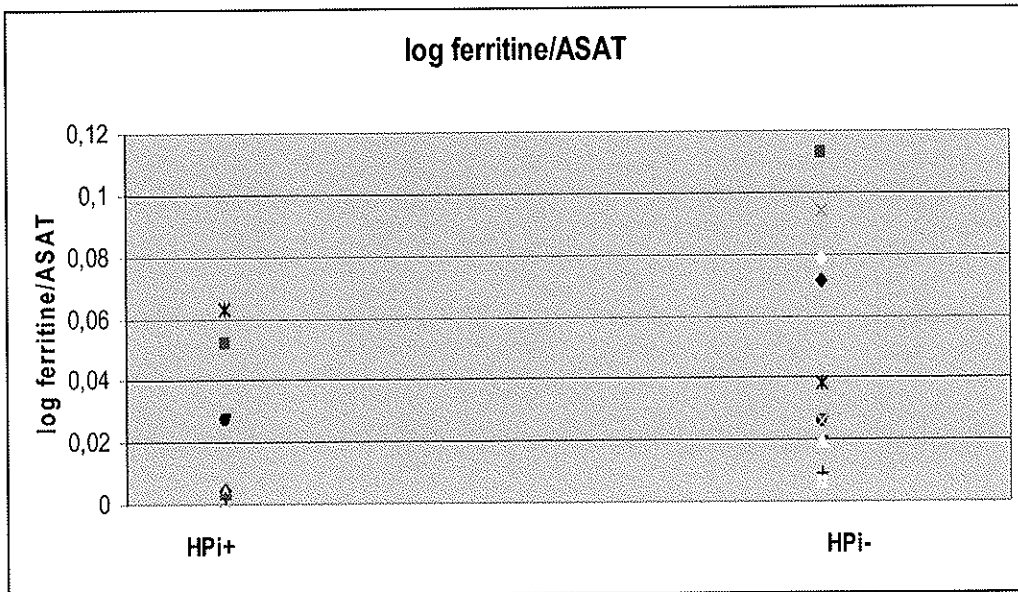
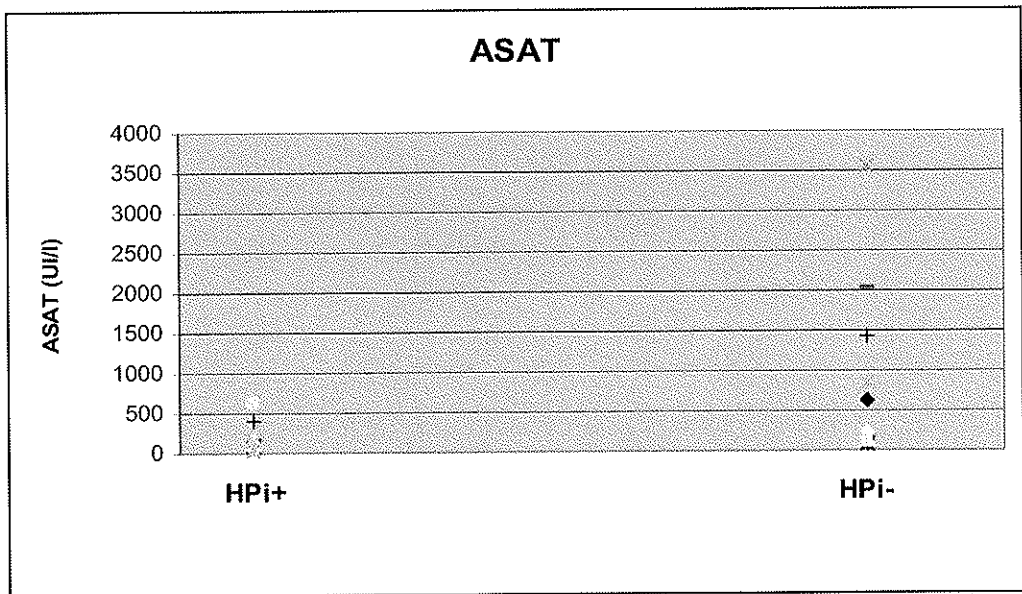
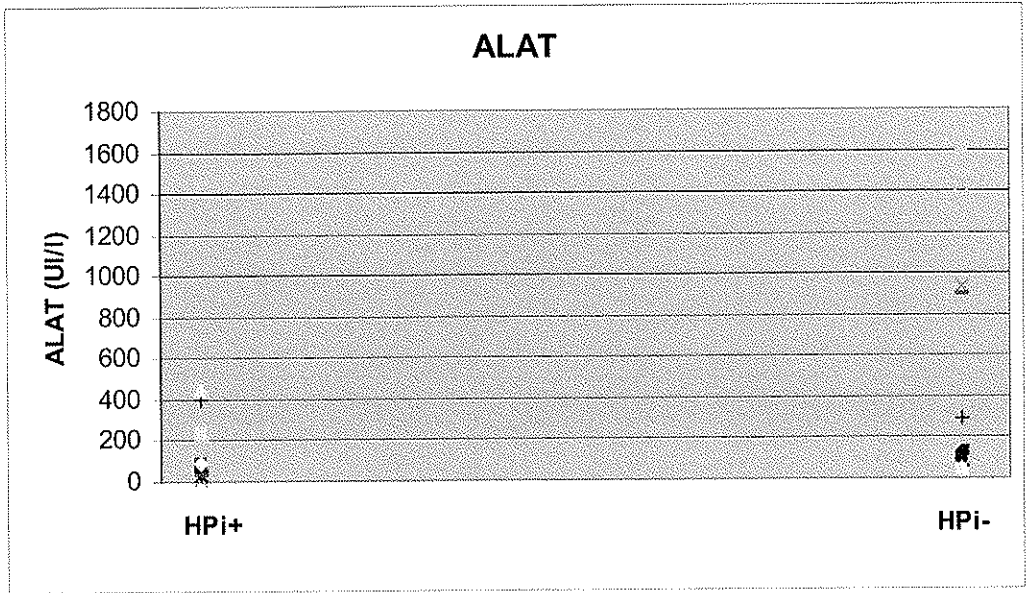
variable	Modèle Principal : intégrant un effet aléatoire				Modèle secondaire : ne considérant qu'un enfant par fratrie					
	Nombre de valeurs manquantes (sur 54 enfants)	OR	IC inf	IC sup	p	Nombre de valeurs manquantes (sur 44 enfants)	OR	IC inf	IC sup	p
Grossesse actuelle normale 1 vs 0	0	1,36	0,22	8,43	0,712	0	1,29	0,32	5,28	0,724
Cirrhose 1 vs 0	2	18,95	2,86	125,67	0,007	1	15,56	3,32	72,93	0,001
fibrose intensité 1+2 vs 0	10	41,81	2,19	799,45	0,019	8	25,00	2,38	262,62	0,007
infiltrat inflammatoire 1 vs 0	2	1,43	0,28	7,27	0,628	1	1,42	0,41	4,90	0,577
sidérose extrahépatique	2					2				
0 (non recherché) vs 1 (absente)		1,19	0,14	10,53	0,858		1,50	0,29	7,75	0,217
2 (présente) vs 1 (absente)		16,80	1,54	183,01	0,026		14,00	2,06	95,09	0,005
HMG 1 vs 0	18	0,16	0,01	2,32	0,118	12	0,18	0,04	0,86	0,032
SPG 1 vs 0	17	0,61	0,05	7,15	0,567	11	0,62	0,15	2,58	0,507
Oedème 1 vs 0	18	2,79	0,09	88,27	0,330	12	2,74	0,64	11,75	0,174
Ictère 1 vs 0	16	0,52	0,05	5,72	0,449	10	0,67	0,17	2,64	0,564
Neuro 1 vs 0	17	3,53	0,09	133,70	0,274	11	3,30	0,69	15,74	0,134
Hémorragie 1 vs 0	18	1,60	0,06	46,20	0,608	12	1,44	0,34	6,05	0,619
respiratoire 1 vs 0	18	0,28	0,01	8,15	0,244	12	0,29	0,07	1,27	0,099
Hémodynamique 1 vs 0	18	0,34	0,02	5,42	0,306	12	0,43	0,09	2,05	0,288
Anémie 1 vs 0	19	0,32	0,01	9,37	0,286	12	0,40	0,09	1,70	0,213
pathologie maternelle particulière 1 vs 0	0	3,99	0,60	26,33	0,132	0	2,65	0,60	11,62	0,197
Anticorps 1 vs 0	27	1,32	0,08	22,03	0,816	23	2,25	0,37	13,87	0,382

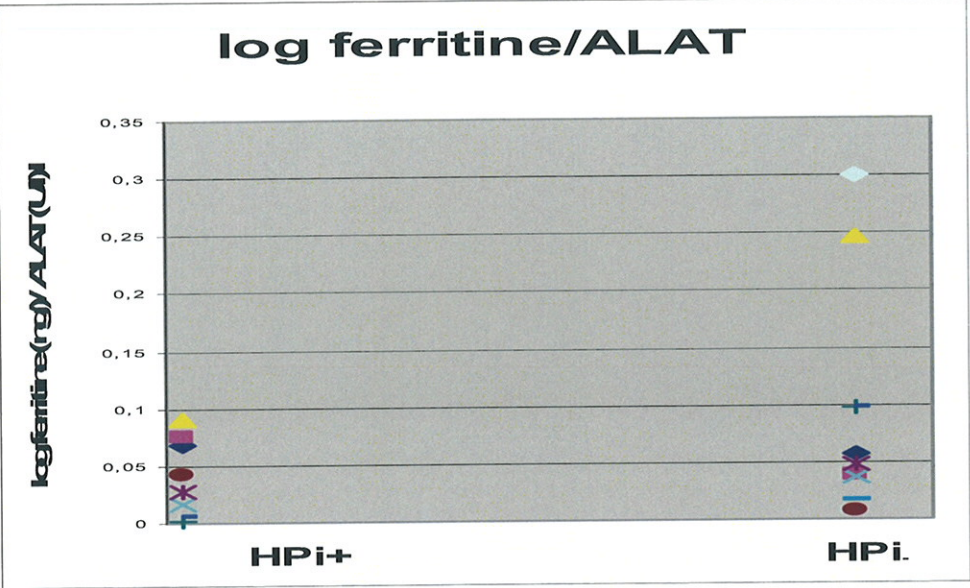
variable	Modèle Principal : intégrant un effet aléatoire				Modèle secondaire : ne considérant qu'un enfant par fratrie					
	Nombre de valeurs manquantes (sur 54 enfants)	OR	IC inf	IC sup	p	Nombre de valeurs manquantes (sur 44 enfants)	OR	IC inf	IC sup	p
Evolution : 14		3,24	0,35	29,89	0,216	Evolution : 10	10,20	1,07	97,40	0,044

- Diagrammes :

La ferritinémie et le taux d'ASAT apparaissaient significativement différents entre les deux groupes. Dans la mesure où la ferritinémie peut être augmentée lors d'une lyse hépatocytaire nous avons essayé de rechercher une différence entre les deux groupes en établissant un score intégrant le taux de ferritine et la cytolyse. Le taux d'ALAT étant plus spécifique de l'atteinte hépatique il a été analysé de même. Les valeurs sont représentées dans les diagrammes suivants. Ce score ne permettait pas de différencier significativement les cas HPi+ des cas d'HPi- en prenant en compte ces paramètres. Mais on pouvait tout de même voir qu'une cytolyse très élevée  $> 500$  et un rapport log ferritine/ALAT élevé  $> 0.1$  rendait peu probable le diagnostic d'HPi+.







# DISCUSSION

Les données rapportées dans cette étude permettent d'améliorer les connaissances concernant l'HP. Le diagnostic d'HP d'origine immune possible a été retenu par le CE pour 26 nouveaux-nés et 8 fœtus issus de 26 mères différentes. Il s'agit de la plus grande série d'HP d'origine immune possible rapportée après celle de Kelly et coll.<sup>5</sup> dont les critères d'inclusion nous paraissent discutables (voir chapitre VI-B-1b). Les séries les plus importantes de la littérature sont celles de Rodrigues et coll. (19 nouveaux-nés)<sup>7</sup>, Grabhorn et coll. (16 nouveaux-nés)<sup>9</sup> et Sigurdsson et coll. (13 nouveaux-nés)<sup>8</sup>. Nous avons, de plus, pu comparer les différentes caractéristiques des cas confirmés comme HP d'origine immune possible à celles des cas initialement suspects d'HP d'origine immune possible mais pour lesquels ce diagnostic a été éliminé.

Les résultats ont été analysés en deux temps : comparaison des cas retenus comme HP d'origine immune possible (HPi+) à ceux décrits dans la littérature pour valider notre population de référence puis comparaison des cas HPi+/HPi- pour préciser les caractéristiques de ces deux populations et tenter de proposer une démarche diagnostique reproductible permettant de différencier ces deux populations.

## **1 - Analyse des résultats du groupe HPi+ et comparaison aux données de la littérature :**

### **a) Début in utero :**

La maladie débute bien in utero puisque une cirrhose a été retrouvée dès la naissance chez 91 % des nouveaux-nés (22/24) et que l'analyse histologique de 8 fœtus a mis en évidence des lésions typiques du phénotype d'HP. L'hypothèse actuelle est que la maladie débiterait vers 20 SA ; Whittington a ainsi rapporté un fœtus atteint de 22 SA<sup>1</sup>. Dans cette série les plus jeunes fœtus étaient âgés de 27 SA mais présentaient déjà une cirrhose, ce qui témoigne d'une agression du foie nécessairement plus précoce. Dans ces 3 cas, des lésions de dysgénésie tubulaire rénale étaient présentes. Ces lésions correspondent à un arrêt de

développement du rein vers 24 SA. Cette association déjà rapportée ne semble pas fortuite<sup>33,41,42</sup>. Le développement terminal du rein nécessiterait, en effet, des fonctions normales du foie fœtal. L'atteinte rénale pourrait être la conséquence d'un défaut de perfusion secondaire à l'hypotension due à une nécrose hépatocellulaire massive<sup>41</sup>.

De plus, il existait des stigmates d'atteinte in utero chez la plupart des nouveaux-nés (69 %). Ceci est comparable aux données rapportées par les trois plus grandes séries de la littérature<sup>7-9</sup> (environ 50 %). Silver et coll.<sup>10</sup> ont rapporté des anomalies échographiques anténatales dans 5/5 grossesses alors que Flynn et coll.<sup>3</sup> n'ont retrouvé aucune anomalie échographique anténatale sur 8 grossesses. Dans 35% des cas aucune anomalie anténatale n'a été retrouvée dans notre série. La présence d'anomalies échographiques (RCIU, anomalie du liquide amniotique, AFP) doit donc alerter le clinicien sur le risque d'HPi surtout en cas d'antécédents familiaux mais son absence n'élimine pas ce diagnostic.

#### **b) Description des fœtus HPi+ :**

Dans 6/8 cas, ont été retrouvés tous les éléments histologiques décrits dans le phénotype complet d'HP (hépatopathie fibrosante avec surcharge en fer hépatocytaire et surcharge en fer extra-hépatique épargnant le SRE). Chez les 2 fœtus chez lesquels aucune surcharge en fer extra-hépatique n'a été mise en évidence, le diagnostic d'HPi a été retenu dans un cas en raison d'antécédents certains d'HP dans la famille et dans un autre cas en raison de l'association d'une cirrhose avec surcharge en fer intra-hépatocytaire et d'une dysgénésie rénale. Les anatomopathologistes ont donc retenu le diagnostic car cette association n'est rapportée que dans l'HPi. L'absence de surcharge en fer extra-hépatique chez un fœtus jeune pourrait s'expliquer par la plus courte durée d'évolution de la maladie par rapport au nouveau-né et ne constitue donc pas un critère formel d'exclusion du diagnostic d'HPi. Deux fœtus présentaient une dysmorphie avec un faciès de Potter, comme cela peut être rapporté dans les cas d'oligoamnios quelqu'en soit l'étiologie. Un oligoamnios était présent lors de ces 2 grossesses. Les associations phénotype d'HP-calcifications surrénales que nous avons observé dans un cas et phénotype d'HP-infiltrat type myofibromatose dans un autre cas ne sont pas retrouvées dans la littérature.



### c) Description des nouveaux-nés HPi+ :

Les données de notre série sont homogènes avec celles de la littérature dans le mode de présentation :

- présence d'une IHC le plus souvent sans intervalle libre (63 % avant H24 et 81 % avant H48),
- signes cliniques aspécifiques avec défaillance multi-viscérale fréquente,
- effondrement des facteurs de coagulation, hypoglycémie et hypoalbuminémie contrastant avec une cytolysé absente ou modérée,
- augmentation du taux de ferritine plasmatique.

Dans 3 cas, des associations précédemment décrites ont été retrouvées : 2 cas de dysgénésies tubulaires rénales et 1 cas de Trisomie 21.

L'histologie hépatique retrouve les lésions classiquement décrites : association d'une fibrose et d'une surcharge en fer intra-hépatocytaire (100 %). La surcharge en fer extra-hépatique est toujours retrouvée quand elle est recherchée par examen autopsique. Dans les 5 cas où elle n'est pas retrouvée, sa recherche est réalisée par BGSA et/ou IRM (IRM seule (n = 1), BGSA seule (n = 1), association des deux (n = 3)). Pour le CE, la valeur prédictive négative de ces examens n'est pas suffisante pour que leur normalité élimine le diagnostic. Il apparaît donc important d'obtenir le consentement des parents pour une autopsie en cas de décès d'IHC néonatale de cause indéterminée et notamment lorsque le diagnostic d'HPi est suspecté. Dans ces 5 cas la présence d'antécédent familial certain d'HP ou l'exclusion des autres causes de cirrhose néonatale avec surcharge en fer intra-hépatocytaire permet de retenir le diagnostic d'HPi.

La prise en charge de ces enfants diffère de celle rapportée par la littérature. En effet seuls 8/26 (30 %) enfants ont reçu un traitement par chélateur du fer et anti-oxydants contre plus de 50 % des patients dans les plus grandes séries<sup>7-9</sup>. Deux des 8 enfants traités ont eu une évolution favorable. Selon les séries le taux d'évolution favorable sous traitement médicamenteux varie de 0 à 100 %<sup>3,7-9,11</sup>. Les patients inclus dans ces différentes études ne sont pas comparables en terme de sévérité de l'atteinte initiale. Si l'efficacité du traitement par chélateur du fer et anti-oxydants n'a jamais été démontrée, la plupart des auteurs recommandent son utilisation le plus précocement possible en l'absence de contre-indication. La faible utilisation de ce traitement dans notre série peut être due à un retard du diagnostic ou à la méconnaissance de ce traitement dans cette pathologie rare. Aucune TH n'a été réalisée dans le groupe HPi+ dans notre série. Certains auteurs rapportent une amélioration du

taux de survie de ces enfants par le recours à la TH avec des résultats variables allant de 33 à 100 % de survie pour la série de Grabhorn et coll.<sup>3,4,7-9</sup>. Il s'agit toutefois de petites séries et la gravité de l'atteinte chez ces enfants n'est pas toujours reproductible d'une série à l'autre. Le taux de décès observé dans notre population est de 85 % ce qui est comparable aux données généralement rapportées. On peut penser, au vu des résultats encourageants rapportés par certains auteurs, que le taux de mortalité chez les enfants de notre série aurait pu être diminué si un traitement médicamenteux par chélateur et anti-oxydant avait été instauré plus fréquemment ou qu'une TH avait été réalisée. L'efficacité du traitement médicamenteux n'a pas été démontrée et ce traitement peut entraîner des effets secondaires. (voir chapitre VIII-B-3). Concernant la TH, il s'agit d'un traitement extrêmement lourd avec des complications importantes et nécessitant la prise d'un traitement immunosuppresseur à vie avec tous ses effets secondaires possibles. Actuellement, aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant l'évolution à moyen ou long terme des enfants atteints d'HP ayant été greffés. De plus, dans de nombreux cas les enfants de notre série présentaient des complications hémodynamiques ou neurologiques majeures ne permettant pas d'envisager raisonnablement une TH.

**d) arguments en faveur d'une possible pathologie allo-immune :**

L'étude de notre population HPi confirme les observations faites par Whittington pour proposer l'hypothèse d'une origine allo-immune à l'HP :

- récurrence élevée qui peut être estimée au minimum à 77 %,
- absence d'argument pour une transmission génétique,
- absence d'autres causes génétiques connues de cirrhose anté ou néonatales avec sidérose hépatique (cytopathie mitochondriale, déficit en transaldolase et déficit en  $\delta(4)$ -3-oxostéroïd-5-beta-réductase),
- deux cas de femmes ayant eu des grossesses compliquées d'HP avec deux partenaires différents.

## 2 - Intérêt de la comparaison groupe HPi+ et HPi- :

Le diagnostic d'HP avec mise en évidence de lésions hépatiques et extra-hépatiques ne peut le plus souvent être fait que sur l'analyse autopsique. Devant cette difficulté diagnostique, plusieurs auteurs ont proposé des critères diagnostiques plus larges. Pour Grabhorn et coll. le diagnostic peut être retenu devant l'association d'une IHC néonatale et d'une hyperferritinémie, la mise en évidence d'une surcharge en fer extra-hépatique constituant un critère mineur<sup>9</sup>. Pour Flynn et coll. l'association IHC - ferritine > 1000 µg/l - preuve d'une surcharge en fer hépatocytaire suffit pour le diagnostic d'HPi et de ce fait la mise en évidence d'une surcharge en fer extra-hépatique n'est pas indispensable<sup>3</sup>.

La ferritine est la principale forme de stockage du fer (voir chapitre II-B-2). Le taux de ferritine sera élevé en cas de surcharge en fer de l'organisme mais aussi en cas d'infection, d'inflammation, de pathologie tumorale et d'atteinte hépatique quel qu'en soit la cause<sup>121</sup>. En cas d'atteinte hépatique l'augmentation du taux de ferritine plasmatique peut être secondaire à des phénomènes inflammatoires, à un relargage dans la circulation sanguine de la ferritine intra-cellulaire lors de nécrose hépatique (1/3 des stocks de fer de l'organisme sont hépatiques) ou à une diminution de la clairance hépatique de la ferritine<sup>121</sup>. Un taux élevé de ferritine plasmatique peut ainsi être retrouvé dans toute IHC néonatale quel qu'en soit l'étiologie<sup>12</sup>. Lee et coll. ont comparé le taux de ferritine plasmatique entre 8 cas d'HP, confirmés histologiquement, et 8 cas d'IHC néonatale d'autre étiologie (infections, galactosémie et cytopathie mitochondriale)<sup>23</sup>. Ils retrouvaient un taux médian de ferritine de 15 000 µg/l dans le sous-groupe HP et de 2 000 µg/l dans le groupe contrôle sans différence significative entre ces deux groupes ( $p = 0,08$ ). De même, Rodrigues et coll. ont comparé le taux de ferritine entre 18 sujets présentant un phénotype d'HP et 11 sujets présentant une IHC néonatale d'une autre étiologie et ne retrouvaient pas de différence ( $p = 0,92$ )<sup>7</sup>. La comparaison des deux groupes de notre série a mis en évidence une différence significative pour le taux de ferritine mais avec un taux médian plus élevé dans le groupe HPi- que dans le groupe HPi+ ( $p = 0,011$ ). Ceci confirme l'absence de spécificité d'une élévation de la ferritine dans l'HP. L'association d'une IHC néonatale et d'un taux de ferritine plasmatique élevé n'est donc pas suffisante pour porter le diagnostic d'HP.

De même, on n'a pas retrouvé de différence au niveau de l'histoire obstétricale ou des signes cliniques et biologiques en dehors des transaminases, le taux d'ASAT étant significativement supérieur dans le groupe HPi-. Les essais de constitution d'un score diagnostique prenant en compte les valeurs de plusieurs paramètres biologiques n'ont pas été

concluants. Par contre la comparaison des 2 groupes a retrouvé une différence significative pour plusieurs des données histologiques testées (fibrose hépatique, cirrhose, présence de fer extra-hépatique épargnant le SRE). L'analyse des antécédents maternels a retrouvé plus fréquemment des pathologies immunes chez les mères du groupe HPi+ sans qu'une différence significative n'ait été mise en évidence.

Le seul facteur apparaissant réellement discriminant est ainsi l'analyse anatomopathologique qui doit donc absolument être réalisée.

### **3 - Place des diagnostics différentiels :**

Le but du travail du CE était de statuer sur le niveau de certitude de diagnostic d'HPi pour analyser le sérum de ces femmes et pour statuer sur l'indication d'un traitement par Ig-IV pour les grossesses ultérieures, au vu du diagnostic retenu pour le cas index. Les patientes ainsi sélectionnées étant alors comparables à celles incluses dans l'étude de Withington<sup>118</sup>. Il s'agissait donc de déterminer si la pathologie présentée correspondait au phénotype d'HP décrit dans la littérature et si l'hypothèse d'une étiologie allo-immune pouvait être retenue après élimination des autres causes d'HP.

#### **a ) Une recherche exhaustive des causes connues de phénotype HP a-t-elle été réalisée ?**

Une recherche exhaustive des causes connues d'HP n'a pas été réalisée chez tous les sujets suspects d'HP (déficit en transaldolase, déficit en  $\delta(4)$ -3-oxostéroïd-5-beta-reductase). Sur les 26 nouveaux-nés pour lesquels l'hypothèse d'un mécanisme immunologique est considérée comme possible par le CE la recherche de déficit en  $\delta(4)$ -3-oxostéroïd-5-beta-reductase n'a été réalisée que dans 7 cas et la recherche de déficit en transaldolase dans 2 cas seulement. Certains de ces enfants étaient nés avant que ces diagnostics ne soient décrits et seulement quelques cas isolés ont été rapportés dans la littérature jusqu'à aujourd'hui. Même si certains arguments sont contre ces diagnostics (pas de dysmorphie ou d'anomalie des organes génitaux orientant vers un déficit en transaldolase) ces diagnostics ne peuvent être éliminés avec certitude.

### **b ) Diagnostic de déficit en $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase :**

Si le diagnostic de déficit en transaldolase peut être « facilement » suspecté par un dosage des polyols urinaires puis confirmé par biologie moléculaire, le diagnostic de déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase peut être plus difficile. Le déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase est responsable classiquement de cholestase néonatale. Des cas de phénotypes HP ont toutefois été décrits chez des enfants présentant ce déficit<sup>79,80</sup>. Ces enfants présentaient un phénotype d'HP complet avec quelques particularités : présence d'une hyperbilirubinémie conjuguée importante associée à des lésions histologiques de cholestase constantes.

Les bases moléculaires de ce déficit sont connues et des mutations du gène AKR1D1 sont décrites. Cependant, dans un cas rapporté dans la littérature, il n'a pas été identifié de mutation de ce gène évoquant la possibilité d'un déficit enzymatique secondaire<sup>122</sup>. Une réduction de l'activité de cette enzyme pouvant être une manifestation non spécifique en cas d'IHC<sup>80</sup>. Dans les cas rapportés d'HP associé à un déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase<sup>79,80</sup> l'analyse par biologie moléculaire n'ayant pas été réalisée, on ne peut donc affirmer qu'il s'agisse de déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase « primitif » (lié à une mutation du gène AKR1D1) et non à une diminution de l'activité de cette enzyme secondaire à l'IHC observée en cas d'HP.

Dans notre série, on ne retrouvait aucun cas de déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase, mais ce diagnostic n'a pas été pas systématiquement recherché. Il apparaît donc important, au vu des données actuelles de la littérature, de rechercher ce déficit devant un cas d'HP suspecté ou confirmé, d'autant plus si ces enfants présentent une hyperbilirubinémie importante et des lésions histologiques de cholestase marquées. Ceci peut être réalisé par le dosage des acides biliaires totaux plasmatiques (qui est normal) et la chromatographie des acides biliaires urinaires. En cas d'anomalie l'analyse par biologie moléculaire est nécessaire, pour spécifier l'étiologie et envisager une prise en charge adéquate.

### **c ) Les cytopathies mitochondriales :**

Le diagnostic de cytopathie mitochondriale a été souvent discuté lors de l'analyse des dossiers par le CE. En effet, le déficit en transaldolase et le déficit en  $\delta(4)$ -3-oxosteroid-5-beta-reductase sont des pathologies rares, les deux principaux diagnostics de cirrhose néonatale restent en pratique l'HP d'origine immune possible et les cytopathies mitochondriales.

Les cytopathies mitochondriales sont généralement responsables d'atteintes multi-systémiques d'expression extrêmement variable dues à un déficit dans la phosphorylation oxydative. Le foie est un organe riche en mitochondries, ses fonctions de synthèse et de métabolisme nécessitant un apport d'adénosine triphosphate (ATP) important. L'atteinte hépatique, relativement fréquente dans les cytopathies mitochondriales, peut être au premier plan et se présenter comme une IHC néonatale. Sokol et coll. proposent une classification des hépatopathies dans les cytopathies mitochondriales de l'enfant<sup>61</sup>. Les atteintes hépatiques néonatales sont rencontrées dans deux cas : les syndromes d'IHC néonatales (*neonatal liver failure*) et les syndromes de déplétion de l'ADN mitochondrial (*mitochondrial DNA depletion syndrome*)<sup>60</sup>. Dans le premier cas l'atteinte hépatique est au premier plan, se manifestant par une IHC sévère dès les premiers jours de vie. Dans le second, une atteinte neurologique ou musculaire est généralement associée à l'atteinte hépatique. Dans les deux cas, l'analyse histologique hépatique peut retrouver les anomalies décrites dans l'HP (désorganisation architecturale, fibrose, surcharge en fer intra-hépatocytaire, cirrhose avec surcharge en fer intra-hépatocytaire) peuvent être observées dès la période néonatale<sup>68,123,70</sup>.

Devant une IHC néonatale décompensant une cirrhose avec surcharge en fer hépatique quelques éléments permettent d'orienter le diagnostic vers une cytopathie mitochondriale plutôt que vers une HP d'étiologie immune possible :

- cliniquement : atteinte multi-viscérale avec atteinte neurologique fréquente dans les cytopathies mitochondriales, même si en période néonatale l'évaluation neurologique n'est pas toujours simple d'autant plus que des signes aspécifiques d'encéphalopathie hépatique peuvent être présents,

- biologiquement : élévation du taux de lactate plasmatique, pouvant être présente aussi en cas de souffrance fœtale aigue ou de choc septique. La présence d'anomalie de l'oxydoréduction sur les points rédoxs (lactate/pyruvate >20, et hydroxybutyrate /acetoacetate > 2) ou l'élévation du taux de lactate dans le LCR sont plus spécifiques des cytopathies mitochondriales,

- histologiquement : l'analyse histologique hépatique recherche d'autres anomalies décrites dans les cytopathies mitochondriales : présence de stéatose micro et/ou macro vacuolaire, présence d'oncocytes, d'images en rosette, localisation préférentiellement péri-portale de la fibrose, répartition le plus souvent mixte (hépatocytes et cellules de Kupffer) de la surcharge en fer<sup>69,123</sup>. L'analyse histologique extra-hépatique sera plus discriminante et devra donc être réalisée.

Rodrigues et coll.<sup>7</sup> évoquent dans leur article la possibilité d'un phénotype d'HP complet (présence d'une hépatopathie avec surcharge en fer intra-hépatique importante et d'une surcharge extra-hépatique) associé à une cytopathie mitochondriale confirmée. Dans plusieurs observations de cytopathie mitochondriale, comme dans le syndrome Gracile<sup>124,125</sup>, un phénotype d'HP considéré comme complet a été rapporté. Cependant, dans ces cas la surcharge en fer extra-hépatique est présente au niveau du SRE, ce qui ne correspond donc pas aux critères retenus dans la description histologique de l'HP.

La présence des signes cités ci-dessus peut permettre d'orienter la recherche étiologique mais le diagnostic de cytopathie mitochondriale nécessite des explorations supplémentaires. Ce diagnostic est fortement suspecté en cas d'anomalie retrouvée sur l'étude enzymatique des différents complexes de la chaîne respiratoire (diminution de l'activité d'un ou de plusieurs complexes) mais sa confirmation reste difficile.

L'interprétation de ces anomalies enzymatiques est d'autant plus difficile qu'elles peuvent être secondaires à une souffrance d'organe aspécifique. Sokol et coll. regroupent cette entité sous le terme de cytopathie secondaire<sup>60,126</sup>.

Le type de tissu sur lequel l'étude de la chaîne respiratoire est réalisée et les modalités de prélèvement peuvent influencer sur les résultats. On peut ainsi retrouver une étude pathologique de la chaîne respiratoire mitochondriale sur tissu hépatique en cas d'IHC ou de prélèvement réalisé tardivement après le décès ou mal conservé.

Dans ces cas l'étude comparative de la chaîne respiratoire sur plusieurs prélèvements différents (muscle, peau, lymphocytes) peut aider à conclure sur le caractère primitif ou secondaire des anomalies observées. En effet, si les anomalies sont observées sur plusieurs prélèvements, le caractère primitif est plus probable même en l'absence de mise en évidence d'anomalie génétique, même si la transmission de l'ADN mitochondrial rend possible l'atteinte élective de certains organes pouvant être limitée au foie.

Le diagnostic est par contre certain quand est mise en évidence une mutation de l'ADN mitochondrial ou de l'ADN nucléaire codant pour des protéines intervenant dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire. Seules certaines mutations ont été mises en évidence à l'heure actuelle (SCO1, BCS1L, DGUOK, MPV17, POLG). Dans de nombreux cas l'analyse enzymatique retrouve des anomalies de la chaîne respiratoire sans qu'une mutation connue ne soit retrouvée.

Il semble donc important en cas de suspicion de cytopathie mitochondriale de réunir le maximum de prélèvements pour permettre d'apporter un diagnostic

Dans un cas de notre série, l'analyse histologique a confirmé des lésions phénotypiques d'HP (avec surcharge en fer hépatocytaire et extra-hépatique) mais le diagnostic d'HP d'origine immune possible n'a pas été retenu puisque le diagnostic de cytopathie mitochondriale était confirmé. Il s'agissait d'un syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial avec mise en évidence d'une mutation du gène de la deoxyguanosine kinase (DGUOK). Les mutations du gène DGUOK sont le plus souvent responsables de syndrome hépato-cérébral (atteinte hépatique compliquée d'IHC associée à une hypotonie et un nystagmus) mais dans certains cas l'atteinte hépatique peut être isolée<sup>123,127,128</sup>. Dans 2 cas rapportés d'hépatopathies néonatales associées à une mutation du gène DGUOK, les auteurs émettent initialement l'hypothèse d'un diagnostic d'HP devant la présentation (IHC néonatale précoce, cytolysse modérée, ferritine plasmatique élevée et surcharge en fer intra-hépatocytaire sur l'histologie hépatique)<sup>123,127</sup>. Dans ces 2 cas, la recherche de surcharge en fer extra-hépatique est négative (analyse autopsique dans un cas et réalisation d'une BGSA dans l'autre cas). A notre connaissance, aucun cas de phénotype HP complet associé à une mutation du gène DGUOK n'a été rapporté dans la littérature.

#### **4 - Données immunologiques :**

Une des particularités de notre étude est la présence d'antécédents auto-immuns certains chez plusieurs mères d'enfant HPi+ : 1 cas de Lupus Erythémateux Disséminé, 1 cas de présence d'Ac lupiques, 1 cas d'hépatite auto-immune et 1 cas d'hypothyroïdie associée à une uvéite. De plus 2 autres mères présentaient une pré-éclampsie pour laquelle l'hypothèse d'un mécanisme immun est actuellement envisagée<sup>129,130</sup>.

Dans notre étude, les pathologies maternelles immunes apparaissaient plus fréquentes dans le groupe HPi+ que dans le groupe HPi- sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence.

Peu de références retrouvent cette association dans la littérature, mais les antécédents des mères ne sont que rarement précisés dans les séries d'HP. Un cas de nouveau-né atteint d'HP dont la mère a un syndrome de Sjögren avec des anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB



positifs a été rapporté<sup>131</sup>. L'examen autopsique de ce nouveau né décédé d'IHC terminale a confirmé le diagnostic d'HP. Les autres causes d'IHC ont été éliminées et les anticorps anti-SSA et SSB ont été retrouvés dans son sérum. Dans l'étude de Kelly et coll., ces anticorps ont été retrouvés chez 2/8 mères testées<sup>5</sup>. Puisque des cas d'hépatites néonatales lupiques ont été rapportées et que les Ag SSA et SSB sont présents dans le foie fœtal l'hypothèse d'une implication de ces Ac dans la physiopathologie de l'HP a été soulevée.<sup>131</sup>

Les premiers résultats des analyses immunologiques réalisées sur les sérums des mères mettent en évidence la présence d'Ac dirigés contre le tissu hépatique aussi bien dans le groupe HPi+ que HPi-. La cible antigénique n'ayant pas encore pu être identifiée, on ne peut préciser s'il s'agit d'auto ou d'allo-anticorps et leur degré de pathogénicité. Burch et coll.<sup>132</sup> ont analysé la présence d'auto-anticorps chez des mères dont les enfants présentaient une atteinte hépatique néonatale, le but initial de cette étude étant d'évaluer la possibilité d'une forme de lupus néonatal dans les cas de cholestase néonatale idiopathique. Un des résultats inattendus de cette étude a été la mise en évidence d'une forte prévalence d'auto-anticorps chez ces mères ne présentant pas de signe clinique d'atteinte immune et ceci quelque soit le type d'atteinte hépatique de leur enfant. On a retrouvé ainsi de manière significative plus d'anticorps chez les mères d'enfants présentant une hépatopathie que chez les mères d'enfants contrôles sains. Aucun des enfants de cette étude n'était atteint d'HP. Les auteurs ont émis les hypothèses suivantes : soit qu'une hépatopathie fœtale pourrait stimuler la synthèse d'anticorps maternels, soit qu'un terrain auto-immun maternel pourrait prédisposer à une atteinte hépatique fœtale.

Dans le cadre de l'HP, actuellement la présence d'Ac maternel n'est pas un argument suffisant pour affirmer le diagnostic d'HP d'origine immune possible chez un enfant suspect ou pour proposer un traitement par Ig-IV pour une grossesse ultérieure.

La cible antigénique dans le cadre de l'hypothèse allo-immune n'a pas été mise en évidence. On ne peut donc infirmer qu'il s'agisse d'une protéine intervenant dans la synthèse des acides biliaires ou dans le fonctionnement mitochondrial. Dans ce cas, un traitement immunomodulateur pourrait être efficace même en cas de mise en évidence d'anomalie de synthèse des acides biliaires ou d'une diminution de l'activité des complexes de la chaîne respiratoire chez ces enfants. Seule la mise en évidence de cette cible antigénique confirmera l'hypothèse allo-immune et permettra un diagnostic de certitude d'HP d'étiologie allo-immune. Pour l'instant l'HP d'origine immune possible reste un diagnostic présomptif et la

recherche des autres causes de phénotype HP doit être réalisée le plus systématiquement possible.

## **5 - Biais de l'étude :**

Les principaux biais de cette étude sont son caractère rétrospectif et le mode de recueil des données. En effet, les données sont transmises par le médecin référent de chaque patiente. Dans plusieurs cas des données manquent pour pouvoir réaliser une analyse exhaustive. Quand les dossiers transmis étaient trop incomplets, le CE statuait HP exclue. Ceci était le cas pour 2 dossiers pour lesquels aucune histologie n'était disponible. Il est donc possible qu'en possession de données plus complètes le diagnostic retenu ait été différent. Même si le caractère incomplet des données transmises au CE peut être un biais dans cette étude, cela permet de rendre compte de la réalité de la pratique médicale quotidienne des praticiens confrontés à une suspicion d'HP.

Les variables recueillies comportaient également des valeurs manquantes pour certains patients ce qui est une source de biais d'information et qui nuit à la puissance statistique des analyses. A ce titre, l'analyse statistique de comparaison des variables quantitatives en fonction du groupe HPI+ / HPI- n'a pas pu être réalisée en utilisant le modèle optimal pour ce test en raison d'une absence de convergence du modèle. Ceci nous a conduits à utiliser une stratégie différente avec prise en compte d'un seul enfant par femme en cas de fratrie, ce qui est une procédure moins pertinente mais la seule utilisable pour les variables : ASAT, ALAT, ferritine et albumine.

Pour diminuer les biais d'interprétation le CE est constitué de 2 cliniciens pédiatres et de 3 anatomopathologistes indépendants. Les dossiers sont transmis à chaque membre du CE avant les réunions pour qu'un avis personnel indépendant puisse être rendu. Les lames sont relues systématiquement par les 3 anatomopathologistes sans concertation préalable. Lors des réunions une décision collégiale est rendue et, en cas de doute ou d'éléments manquants trop importants, les dossiers sont rediscutés ultérieurement. A notre connaissance, aucune des études rapportant des cas d'HP, comportent une analyse indépendante de plusieurs experts anatomopathologistes ou une confrontation clinicobiologique des cas inclus.

Pour ne pas interférer avec l'analyse clinique des membres du CE les résultats préliminaires des tests immunologiques ne leur ont pas été communiqués ; la connaissance de la présence d'Ac dans le sérum des mères pouvant risquer d'orienter le diagnostic du dossier

expertisé vers une étiologie immune possible. La participation des différents membres du CE est basée sur le « bénévolat », sans financement de l'industrie pharmaceutique.

Une étude prospective paraît difficilement réalisable pour cette pathologie compte tenu de sa rareté et des difficultés du diagnostic. Une meilleure connaissance de la démarche diagnostique en cas de suspicion d'HP permettrait de préciser avec plus de certitude les éléments du diagnostic d'HP d'origine immune possible.

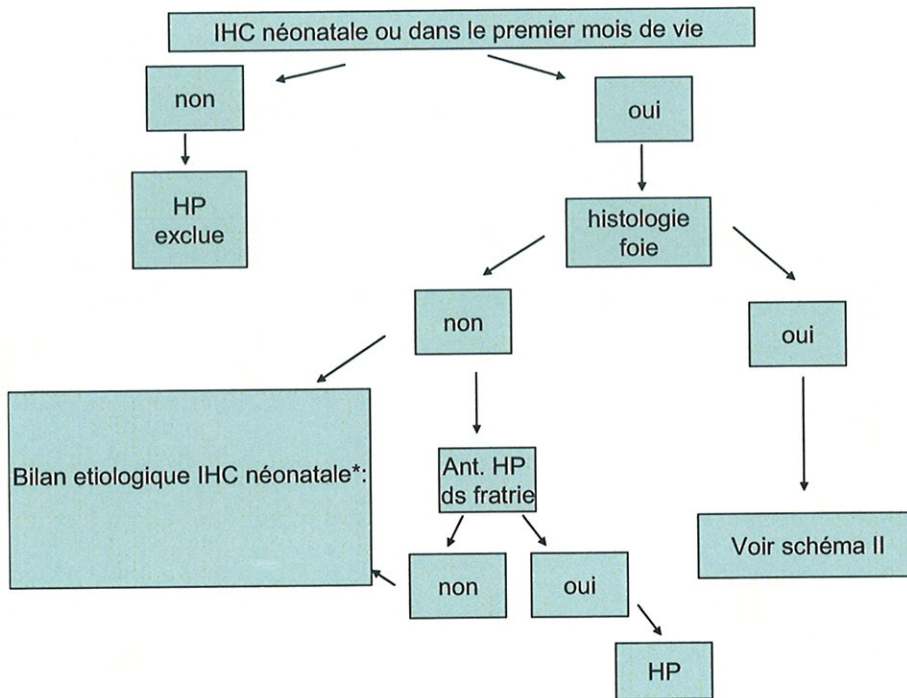
## **6 - Proposition d'arbre diagnostique :**

Un des buts de ce travail est de tenter de reproduire le raisonnement des membres du CE en le schématisant afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces enfants et d'aider les médecins non spécialistes de cette pathologie rare confrontés à la prise en charge pratique de ces femmes et de leurs enfants. Il apparaît indispensable devant l'enjeu d'un traitement préventif possiblement disponible à l'heure actuelle de confirmer le diagnostic avec précision. Devant les difficultés du diagnostic le recours à un comité d'expert apparaît indispensable avant de proposer un traitement coûteux et potentiellement dangereux à ces mères. Néanmoins la précision de l'expertise rendue par ce comité d'expert dépend en grande partie des données disponibles pour l'expertise.

L'arbre diagnostique proposé a ainsi pour but :

- d'aider le praticien non spécialiste dans la prise en charge diagnostique devant une suspicion d'HP,
- d'apporter au comité d'expert le maximum de données nécessaires pour permettre une expertise la plus précise possible.

**Schéma I : Arbre diagnostique devant une suspicion d'HP chez un nouveau né vivant**



**\* Bilan étiologique IHC néonatale :**

**En Première intention**

- PCR sang HSV, CMV, Parvovirus B19, Entérovirus, Adénovirus, HHV6, EBV, VZV
- Spot test avant transfusion
- Succinyl acétone urinaire
- Acide lactique, point rédox
- CAAs+u, CAOu, NH4+, carnitine
- Acides biliaries sériques totaux et chromatographie des acides biliaries urinaire
- Chromatographie oligosaccharides u
- Myélogramme si anomalie NFS
- Ferritine plasmatique avant transfusion

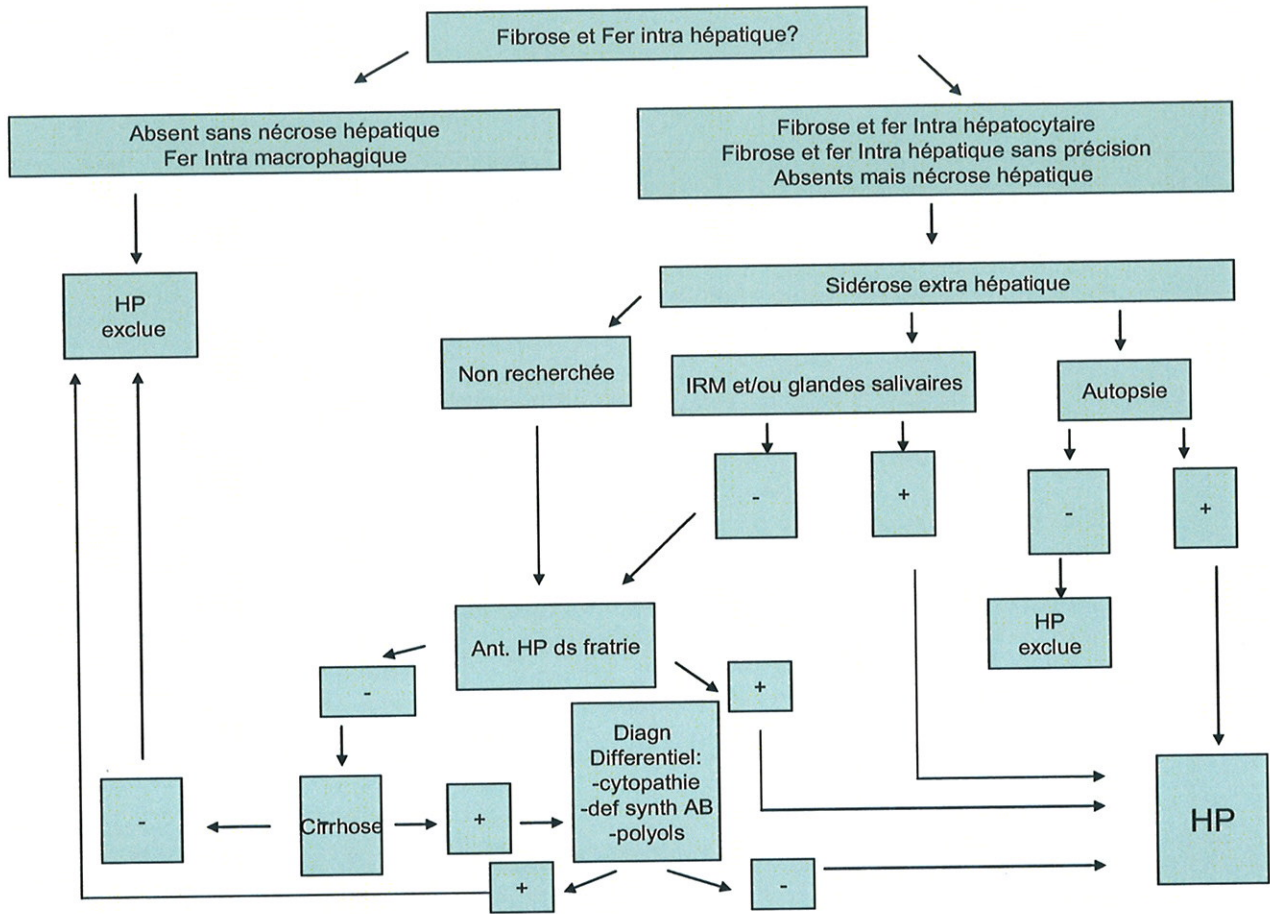
**En deuxième intention**

- Lactate dans le LCR, études de la chaîne respiratoire sur tissus (Ly, fibroblaste, muscle, foie)
- IRM abdominale avec séquence en T2\*
- Bilan immun: Coombs, Ac-anti DNA, Ac-anti SSA et SSB



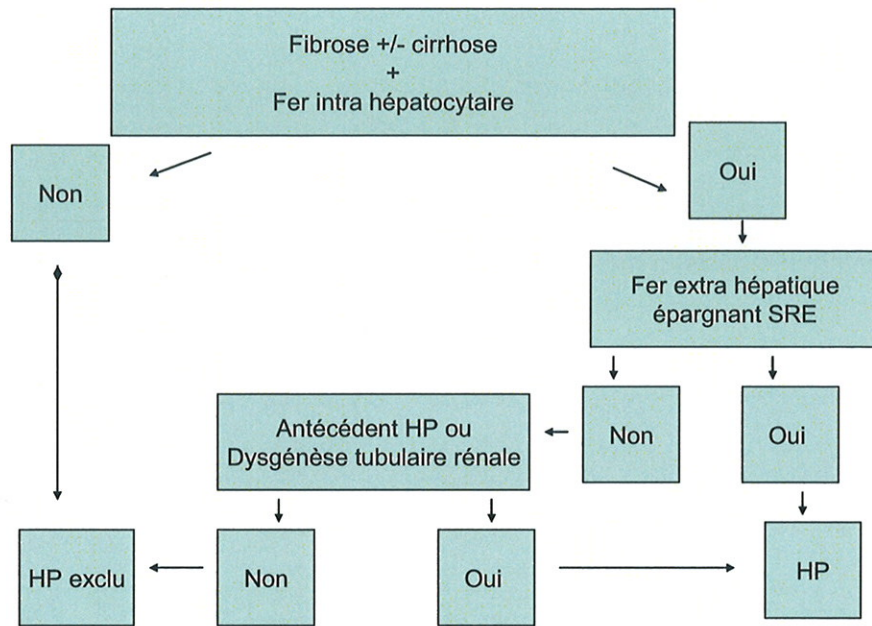
**BIOPSIE DE FOIE**  
+ DNA thèque

**Schéma II : Arbre diagnostique devant une suspicion d'HP chez un nouveau né vivant (suite)**

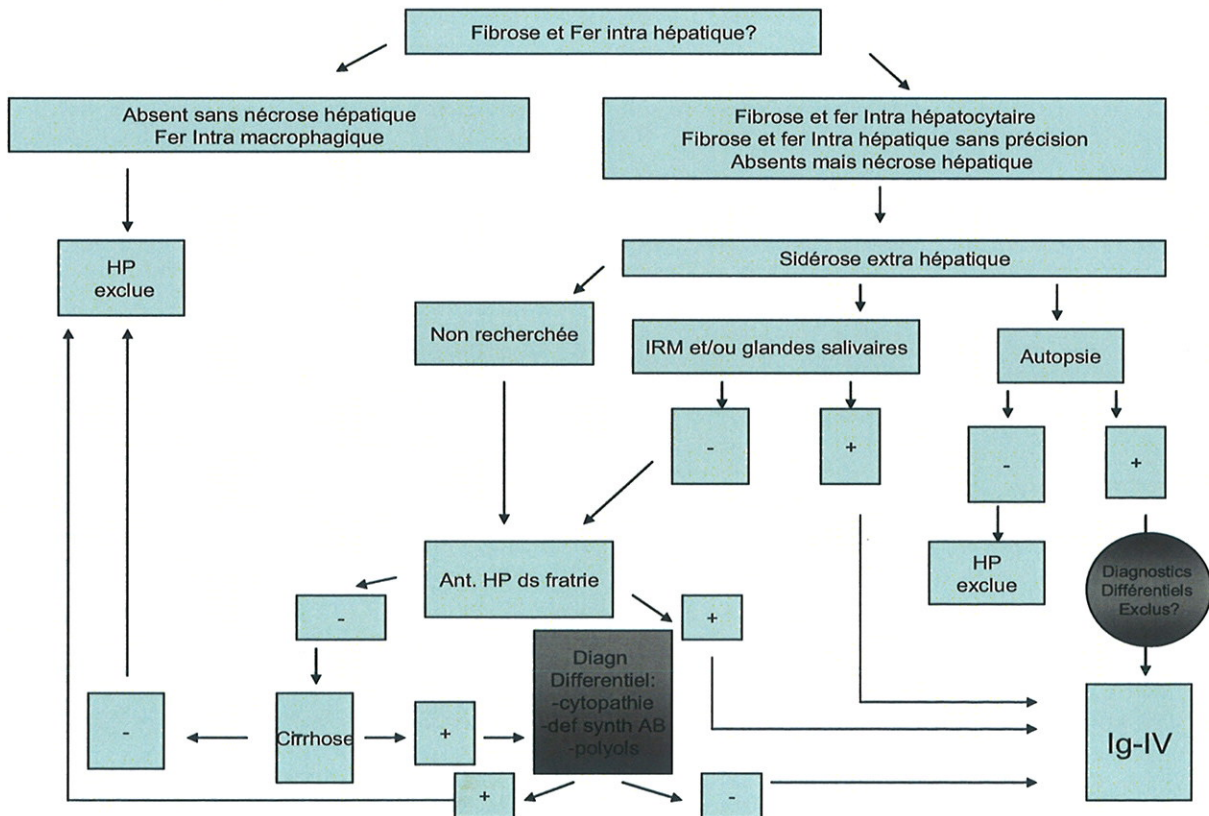




**Schéma III : Arbre diagnostique devant suspicion d'HP sur un fœtus**



**Arbre diagnostique pour indication de traitement par Ig-IV :**



# PERSPECTIVES

Le travail débuté en 2006 par le CE continue. Les données rapportées dans cette étude nécessitent d'être confirmées. La poursuite de l'analyse des dossiers suspects d'HP présentés au CE pourra le permettre.

## -Validation de l'arbre diagnostique proposé et essais de détermination d'un score diagnostique :

L'arbre diagnostique proposé nécessite d'être validé. Dans les séries déjà publiées, les différents auteurs rapportant des cas d'HP ne précisent pas suffisamment les éléments retenus pour le diagnostic d'HP d'origine immune possible. La validation de cet arbre diagnostique n'a donc pas été possible sur les cohortes rapportées dans la littérature. Une analyse rétrospective d'une cohorte « historique » française d'HP pourrait être prochainement réalisée afin d'évaluer la pertinence de notre proposition.

Les premiers essais de constitution d'un score diagnostique réunissant plusieurs paramètres biologiques n'ont pas été concluants pour différencier, devant une IHC néonatale associée à une ferritinémie élevée, les enfants HPi+ des enfants HPi-. Il serait intéressant de reprendre les données de notre série avec des professionnels habitués à établir des scores diagnostiques et des arbres décisionnels. Ceci fera l'étude d'un futur travail.

## - Cytopathies mitochondriales et HP :

L'HP apparaît être le phénotype commun de plusieurs pathologies plus qu'une entité unique. Des cas de phénotypes HP complets ont ainsi été rapportés dans des déficits en  $\Delta 4$ -3-oxostéroïde 5 $\beta$ -réductase et des déficits en transaldolase. A notre connaissance, si les cytopathies mitochondriales peuvent se présenter avec une cirrhose néonatale et une surcharge en fer hépatique, aucun cas de phénotype HP complet n'a été rapporté dans la littérature. Nous rapportons dans cette étude, le cas d'un enfant présentant un phénotype d'HP complet, chez lequel le diagnostic de cytopathie mitochondriale a été confirmé. Les cytopathies mitochondriales apparaissent ainsi comme une nouvelle cause de phénotype

d'HP. Le diagnostic de cytopathie mitochondriale n'ayant pas toujours été recherché dans les cas rapportés d'enfant présentant un phénotype d'HP, il est possible que les cytopathies mitochondriales soient une cause sous-estimée de ce phénotype. La recherche systématique d'éléments en faveur de cette étiologie pourrait permettre de confirmer cette hypothèse.

- Données immunologiques :

Bien qu'une différence significative n'ait pas pu être mise en évidence dans cette série, les antécédents auto-immuns apparaissaient plus fréquents chez les mères du groupe HPI+. Ces premières données nécessitent d'être confirmées.

Les analyses immunologiques des sérums des mères sont encore en cours. La mise en évidence d'une cible antigénique permettrait la confirmation de l'hypothèse allo-immune dans l'HP et la réalisation de tests sérologiques de dépistage chez les mères. Le dépistage des mères à risque d'HP d'origine allo-immune permettrait une amélioration du pronostic de cette pathologie par une prise en charge thérapeutique adaptée des grossesses.



## CONCLUSION

Le diagnostic d'hémochromatose périnatale d'étiologie allo-immune possible est de réalisation difficile. Devant la possibilité d'un traitement immunomodulateur préventif un diagnostic de certitude devient nécessaire.

Aucun signe clinique ou biologique n'étant spécifique, une analyse anatomopathologique précise est indispensable pour confirmer le phénotype d'hémochromatose périnatale. En cas de décès d'un nouveau-né suspect d'hémochromatose périnatale l'importance de la réalisation d'un examen autopsique doit être expliquée aux parents.

Une fois le phénotype confirmé, les étiologies responsables d'un phénotype d'HP doivent être recherchées et infirmées avant de conclure au diagnostic d'HP d'origine allo-immune possible.

Dans l'attente de la mise en évidence d'une cible antigénique qui confirmerait l'hypothèse allo-immune et permettrait de réaliser un diagnostic de certitude, le diagnostic d'HP par mécanisme allo-immun reste un diagnostic d'élimination.

Devant la complexité de ce diagnostic, le recours à un comité d'expert reste à l'heure actuelle indispensable pour valider l'indication d'un traitement immunomodulateur préventif.

## ANNEXE 1 : VALEURS BIOLOGIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NE

	<b>J1</b>	<b>J5</b>	<b>J30</b>
<b>Fg (g/L)</b>	2,8 (1,67-3,99)	3,12 (1,62-4,62)	2,7 (1,62-3,78)
<b>F.II (%)</b>	48 (26-70)	63 (33-93)	68 (34-102)
<b>F.VII (%)</b>	66(28-104)	89 (35-143)	90 (42-138)
<b>F.X (%)</b>	40 (12-68)	49 (19-79)	59 (31-87)
<b>F.V (%)</b>	72 (34-108)	95 (45-145)	98 (62-134)

Tableau de référence des cofacteurs chez le nouveau né à terme

	<b>J1</b>	<b>J5</b>	<b>J30</b>
<b>Fg (g/L)</b>	2,43 (1,5-3,73)	2,8 (1,6-4,18)	2,54 (1,5-4,14)
<b>F.II (%)</b>	45 (20-77)	57 (29-85)	57 (36-95)
<b>F.VII (%)</b>	67 (21-113)	84 (30-138)	83 (21-145)
<b>F.X (%)</b>	41 (11-71)	51 (19-83)	56 (20-92)
<b>F.V (%)</b>	88 (41-144)	100 (46-154)	102 (48-156)

Tableau de référence des cofacteurs chez le nouveau né prématuré (30-36 SA)

	<b>19-27 SA</b>	<b>28-31 SA</b>
<b>Fg (g/L)</b>	1 +/- 0,43	2,56 (1,6-5,5)
<b>F.II (%)</b>	12 +/- 6 2	31 (19-54)
<b>F.VII (%)</b>	28 +/- 4	37 (24-76)
<b>F.X (%)</b>	21 +/- 3	36 (25-64)
<b>F.V (%)</b>	41 +/- 10	65 (43-80)

Tableau de référence des cofacteurs chez le nouveau né prématuré (<31 SA)

TP en seconde : prématuré : 17 s H 48 17,5 s

à terme : 16 s

J2 : 17,5 s

TCK en seconde : prématuré : 90 s

à terme : 71 s

J2 : 65 s

IHC sévère : diminution > 50% des facteurs de coagulation

ASAT : 20 -70 U/L

ALAT : 2 – 20 U/L

Bilirubine totale : en micromol/l à H 0 et à H 24 de vie en fonction du poids de naissance (Pn)

	<b>Pn&gt;2500 g</b>	<b>2001&lt;Pn&lt;2500</b>	<b>1500&lt;Pn&lt;2000g</b>	<b>Pn&lt;1500g</b>
H O	30	15	15	15
H 24	135	120	120	120

Bilirubine conjuguée : < 10% de bilirubine totale

Gamma GT : nouveau né à terme : 40 à 140 µg/ml

αFP : prématuré : 134734 +/- 41444 ng/ml

à terme : 48406 +/- 34718 ng/ml

à J15 : 33113 +/- 32503 ng/ml

Ferritine : à terme : 50 - 400 µg/ml

Glycémie : 0,63 (0,42-1,04) g/L

Albumine : prématuré : 31-42 g/L

à terme : 36-54 g/L

Lactate : 0,9-2,7 mmol/L

Hb (-2 DS) : 26-30 SA : 11 g/dl

à terme : 13,5 g/dl

à 1-3 jours : 14,5 g/dl

Plaquettes : 26-30 SA : 254 000/mm<sup>3</sup>

à terme : 290000/mm<sup>3</sup>

## **ANNEXE 2 : METABOLISME DU FER ET PHYSIOPATHOLOGIE DES HH**

La régulation du bilan martial par l'organisme dépend de plusieurs mécanismes. Les apports en fer peuvent être d'origine entérale, parentérale ou transplacentaire pendant la grossesse. Les apports entéraux sont réalisés au niveau des entérocytes duodénaux et cette absorption est régulée. L'excrétion du fer a lieu au niveau de la desquamation des entérocytes dans la lumière digestive, de la desquamation des cellules cutanées et lors des pertes sanguines durant la menstruation chez la femme. Les mécanismes d'excrétion du fer ne sont pas régulés contrairement aux mécanismes d'absorption. Le fer étant un élément vital, l'organisme s'est adapté pour pouvoir réagir en cas de carence martiale en augmentant l'absorption du fer, par contre un excès de fer ne pourra être régulé par une augmentation des phénomènes d'élimination.

### - transport et stockage du fer dans l'organisme :

Le fer est transporté dans l'organisme en association avec l'apotransferrine, ce complexe forme la transferrine et n'est pas toxique. La transferrine est ensuite ingérée par les cellules après fixation sur la membrane cellulaire au récepteur de la transferrine. Dans le cytoplasme le complexe transferrine-récepteur de la transferrine est dissocié, les molécules de fer libérées sont réutilisées pour la synthèse des métalloprotéines ou s'associent à l'apotransferrine pour former la ferritine, molécule de stockage du fer. Une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et/ou une augmentation du taux de ferritine sont donc le reflet biologique d'un excès du fer total de l'organisme.

### -Etudes de l'homéostasie du fer :

-Le fer présent dans la lumière intestinale est transporté dans l'entérocyte par le transporteur DMT1 (divalent métal transporter 1) présent sur la membrane apicale de la cellule. Le fer intra cytoplasmique est ensuite excrété de l'entérocyte dans le plasma par la protéine ferroportine. L'expression de ferroportine et de DMT1 est régulée par le taux de fer intra cytoplasmique (un taux de fer haut inhibera DMT1 et stimule la ferroportine et inversement). Cette protéine est présente sur les membranes des cellules excréant normalement le fer : entérocyte, macrophage, cellule placentaire et hépatocyte. La ferroportine est aussi régulée par une autre protéine plasmatique l'hepcidine.

-L'hepcidine a pour cible la ferroportine et entraîne son internalisation et sa destruction. Lors d'un défaut d'hepcidine on observe une augmentation du transport du fer intra entérocytaire et macrophagique vers le plasma par absence de rétrocontrôle sur la ferroportine. Il en résulte un excès de fer plasmatique et de fer total dans l'organisme.

L'hepcidine est synthétisée par l'hépatocyte sous la dépendance de plusieurs facteurs dont l'association de Tfr2 (transferrin receptor 2) et de la protéine HFE. L'association de ces deux protéines entraîne une augmentation de la production d'hepcidine. Une anomalie d'une de ces deux protéines est responsable d'une diminution de la synthèse d'hepcidine donc d'une augmentation de la ferroportine aboutissant à une augmentation du fer intra plasmatique.

#### -Génétique des Hémochromatoses héréditaires :

L'étude des protéines impliquées dans la régulation de l'absorption du fer a permis de mieux appréhender ces mécanismes et leur répercussion clinique en cas d'anomalie de structure ou de fonction d'une de ces protéines. Ceci a permis la classification génétique des différents types d'hémochromatose héréditaire rencontrés chez l'adulte ou le grand enfant.

La majorité des cas d'HH correspondent au type 1. Dans le type 1 la mutation du gène HFE situé sur le chromosome 6p21 aboutit à une protéine s'exprimant moins à la surface des cellules et se dégradant plus vite. La principale hypothèse physiopathologique est que l'anomalie de la protéine HFE entraîne une inhibition de la synthèse d'hepcidine par l'hépatocyte, d'où une activation de la ferroportine et une baisse du taux de fer intra entérocytaire stimulant l'absorption du fer présent dans la lumière digestive au travers de la membrane apicale de l'entérocyte. Ceci aboutit à une augmentation du taux de fer plasmatique se traduisant biologiquement par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et du taux de ferritine. L'excès de fer se dépose dans le foie puis dans d'autres tissus aboutissant au phénotype observé. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive à pénétrance variable.

Type	Age	Gène muté
<i>Type 1</i>	<i>Adulte</i>	<i>HFE</i>
<i>Type 2A</i>	<i>juvénile</i>	<i>Hemojuveline</i>
<i>Type 2B</i>	<i>juvénile</i>	<i>Hepcidine</i>
<i>Type 3</i>	<i>adulte</i>	<i>TfR2</i>
<i>Type 4</i>	<i>adulte</i>	<i>Ferroportine</i>

- homéostasie du fer pendant la grossesse :

Pendant la grossesse les apports en fer indispensables à la croissance du fœtus proviennent du plasma de la mère par transfert trans-placentaire vers la circulation foetale.<sup>133</sup> Le fer est ensuite stocké dans le foie du fœtus, principal organe d'hématopoïèse pendant la vie intra utérine. Le placenta semble être l'organe régulateur de ce transfert puisque le trophoblaste apparaît avoir des analogies de fonction avec la muqueuse duodénale. Les molécules impliquées dans la régulation de l'homéostasie du fer chez l'adulte sont exprimées dans le trophoblaste : ferroportine, hepcidine, HFE.<sup>134, 135</sup> L'expression de la ferroportine sur les cellules trophoblastiques augmente au cours de la grossesse parallèlement à l'augmentation des besoins en fer du fœtus. Des études expérimentales chez la souris ont pu mettre en évidence que l'absence d'hepcidine placentaire pendant la gestation aboutissait à des phénotypes d'HP chez ces animaux<sup>136</sup>

# BIBLIOGRAPHIE

1. Whittington PF, Malladi P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(5):544-9.
2. Cottier H. A hemochromatosis similar disease in newborn. *Schweiz Med Wochenschr* 1957;87(2):39-43.
3. Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(2):F124-7.
4. Heffron T, Pillen T, Welch D, et al. Medical and surgical treatment of neonatal hemochromatosis: single center experience. *Pediatr Transplant* 2007;11(4):374-8.
5. Kelly AL, Lunt PW, Rodrigues F, et al. Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis: a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J Med Genet* 2001;38(9):599-610.
6. Liet JM, Urtin-Hostein C, Joubert M, et al. hémochromatose néonatale. *Archives de Pédiatrie* 2000;7(1):40-4.
7. Rodrigues F, Kallas M, Nash R, et al. Neonatal hemochromatosis--medical treatment vs. transplantation: the king's experience. *Liver Transpl* 2005;11(11):1417-24.
8. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(1):85-9.
9. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R. Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006;118(5):2060-5.
10. Silver MM, Beverley DW, Valberg LS, Cutz E, Phillips MJ, Shaheed WA. Perinatal hemochromatosis. Clinical, morphologic, and quantitative iron studies. *Am J Pathol* 1987;128(3):538-54.
11. Leblanc M LB, Malgorn G, Broue P, Lachaux A, Bernard O, Jacquemin E, Ginies J. Prognostic factors in neonatal hemochromatosis : seven treated cases with favorable outcomes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004;39(Supplement 1: S93).

12. Whittington PF. Fetal and infantile hemochromatosis. *Hepatology* 2006;43(4):654-60.
13. Wisser J, Schreiner M, Diem H, Roithmeier A. Neonatal hemochromatosis: a rare cause of nonimmune hydrops fetalis and fetal anemia. *Fetal Diagn Ther* 1993;8(4):273-8.
14. Kassem E, Dolfin T, Litmanowitz I, Regev R, Arnon S, Kidron D. Familial perinatal hemochromatosis: a disease that causes recurrent non-immune hydrops. *J Perinat Med* 1999;27(2):122-7.
15. Whittington PF, Kelly S, Ekong UD. Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn. *Pediatr Transplant* 2005;9(5):640-5.
16. de Boissieu D, Checoury A, Barbet P, Francoual C, Rochiccioli F, Badoual J. Hémochromatose périnatale. *Archives de Pédiatrie* 1990;47(1):23-8.
17. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
18. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81(12):1005-10.
19. Murray KF, Kowdley KV. Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001;108(4):960-4.
20. Obiekwe BC, Malek N, Kitau MJ, Chard T. Maternal and fetal alphafetoprotein (AFP) levels at term. Relation to sex, weight and gestation of the infant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64(3):251-3.
21. Valberg LS. Plasma ferritin concentrations: their clinical significance and relevance to patient care. *Can Med Assoc J* 1980;122(11):1240-8.
22. Knisely AS. Iron and pediatric liver disease. *Semin Liver Dis* 1994;14(3):229-35.
23. Lee WS, McKiernan PJ, Kelly DA. Serum ferritin level in neonatal fulminant liver failure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(3):F226.
24. Vohra P, Haller C, Emre S, et al. Neonatal hemochromatosis: the importance of early recognition of liver failure. *J Pediatr* 2000;136(4):537-41.
25. Clayton PT. Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol* 2002;7(1):49-63.
26. Moerman P, Pauwels P, Vandenberghe K, et al. Neonatal haemochromatosis. *Histopathology* 1990;17(4):345-51.
27. Silver MM, Valberg LS, Cutz E, Lines LD, Phillips MJ. Hepatic morphology and iron quantitation in perinatal hemochromatosis. Comparison with a large perinatal control population, including cases with chronic liver disease. *Am J Pathol* 1993;143(5):1312-25.

28. Goyal R, Pattari SK, Kakkar N, Radotra BD, Narang A. Pathology teach and tell: neonatal hemochromatosis with massive hepatic necrosis. *Fetal Pediatr Pathol* 2004;23(5-6):345-50.
29. Batts KP. Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol* 2007;20 Suppl 1:S31-9.
30. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986;6(1):24-9.
31. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007;13(35):4755-60.
32. Jaaskelainen J, Martikainen A, Vornanen M, Heinonen K. Neonatal haemochromatosis combined with duodenal atresia. *Eur J Pediatr* 1995;154(3):247-8.
33. Johal JS, Thorp JW, Oyer CE. Neonatal hemochromatosis, renal tubular dysgenesis, and hypocalvaria in a neonate. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1(5):433-7.
34. Blisard KS, Bartow SA. Neonatal hemochromatosis. *Hum Pathol* 1986;17(4):376-83.
35. Thornton MP, Marven SS, Tanner MS, Gurtl-Lackner B. Neonatal haemochromatosis associated with gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 2008;24(5):637-9.
36. Sergi C, Himbert U, Weinhardt F, et al. Hepatic failure with neonatal tissue siderosis of hemochromatotic type in an infant presenting with meconium ileus. Case report and differential diagnosis of the perinatal iron storage disorders. *Pathol Res Pract* 2001;197(10):699-709; discussion 11-3.
37. Verloes A, Lombet J, Lambert Y, et al. Tricho-hepato-enteric syndrome: further delineation of a distinct syndrome with neonatal hemochromatosis phenotype, intractable diarrhea, and hair anomalies. *Am J Med Genet* 1997;68(4):391-5.
38. Cheung PC, Ng WF, Chan AK. Neonatal haemochromatosis associated with Down syndrome. *J Paediatr Child Health* 1995;31(3):249-52.
39. Ruchelli ED, Uri A, Dimmick JE, et al. Severe perinatal liver disease and Down syndrome: an apparent relationship. *Hum Pathol* 1991;22(12):1274-80.
40. Rodriguez Velasco A, Garcia GR, Tejada Vega S, Sjordia Reyes GA, Ferman Cano F, Cantu Cuevas MA. [Neonatal hemochromatosis. Report of 3 autopsy cases]. *Rev Invest Clin* 1999;51(2):81-7.
41. Morris S, Akima S, Dahlstrom JE, Ellwood D, Kent A, Falk MC. Renal tubular dysgenesis and neonatal hemochromatosis without pulmonary hypoplasia. *Pediatr Nephrol* 2004;19(3):341-4.



42. Bale PM, Kan AE, Dorney SF. Renal proximal tubular dysgenesis associated with severe neonatal hemosiderotic liver disease. *Pediatr Pathol* 1994;14(3):479-89.
43. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21(5):656-60.
44. Knisely AS, O'Shea PA, Stocks JF, Dimmick JE. Oropharyngeal and upper respiratory tract mucosal-gland siderosis in neonatal hemochromatosis: an approach to biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1988;113(5):871-4.
45. Smith SR, Shneider BL, Magid M, Martin G, Rothschild M. Minor salivary gland biopsy in neonatal hemochromatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):760-3.
46. Chan KC, Edelman M, Fantasia JE. Labial salivary gland involvement in neonatal hemochromatosis: a report of 2 cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):e27-30.
47. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363(9406):357-62.
48. Alustiza JM, Castiella A, De Juan MD, Emparanza JI, Artetxe J, Uranga M. Iron overload in the liver diagnostic and quantification. *Eur J Radiol* 2007;61(3):499-506.
49. Guyader D, Gandon Y, Deugnier Y, et al. Evaluation of computed tomography in the assessment of liver iron overload. A study of 46 cases of idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology* 1989;97(3):737-43.
50. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(5):1205-8.
51. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004;230(2):479-84.
52. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994;193(2):533-8.
53. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999;212(1):227-34.
54. Hayes AM, Jaramillo D, Levy HL, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis: diagnosis with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(3):623-5.
55. Udell IW, Barshes NR, Voloyiannis T, et al. Neonatal hemochromatosis: radiographical and histological signs. *Liver Transpl* 2005;11(8):998-1000.

56. Marti-Bonmati L, Baamonde A, Poyatos CR, Monteagudo E. Prenatal diagnosis of idiopathic neonatal hemochromatosis with MRI. *Abdom Imaging* 1994;19(1):55-6.
57. Oddone M, Bellini C, Bonacci W, Bartocci M, Toma P, Serra G. Diagnosis of neonatal hemochromatosis with MR imaging and duplex Doppler sonography. *Eur Radiol* 1999;9(9):1882-5.
58. Abboud P, Zejli A, Mansour G, Birembaut P. Neonatal haemochromatosis: a rare cause of neonatal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(2):233-4.
59. McClean P, Davison SM. Neonatal liver failure. *Semin Neonatol* 2003;8(5):393-401.
60. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 2007;45(6):1555-65.
61. Sokol RJ, Treem WR. Mitochondria and childhood liver diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):4-16.
62. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108(2):223-9.
63. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(1):1-13.
64. Senger C, Gonzalez-Crussi F. Histiocytic-phagocytic infiltrates in the liver of an infant: a case clinically simulating perinatal hemochromatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(2):215-20.
65. Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2(4):360-6.
66. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988;112(3):433-6.
67. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348(26):2656-68.
68. Cormier-Daire V, Chretien D, Rustin P, et al. Neonatal and delayed-onset liver involvement in disorders of oxidative phosphorylation. *J Pediatr* 1997;130(5):817-22.
69. Mandel H, Hartman C, Berkowitz D, Elpeleg ON, Manov I, Iancu TC. The hepatic mitochondrial DNA depletion syndrome: ultrastructural changes in liver biopsies. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):776-84.
70. Bioulac-Sage P, Parrot-Roulaud F, Mazat JP, et al. Fatal neonatal liver failure and mitochondrial cytopathy (oxidative phosphorylation deficiency): a light and electron microscopic study of the liver. *Hepatology* 1993;18(4):839-46.

71. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9(1):112-4.
72. Kershisnik MM, Knisely AS, Sun CC, Andrews JM, Wittwer CT. Cytomegalovirus infection, fetal liver disease, and neonatal hemochromatosis. *Hum Pathol* 1992;23(9):1075-80.
73. Perlmutter D, Azevedo RA, Kelly D, Shepherd R, Tazawa Y. Metabolic liver disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35 Suppl 2:S180-6.
74. Cox TM, Halsall DJ. Hemochromatosis--neonatal and young subjects. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):411-7.
75. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350(23):2383-97.
76. Hardy L, Hansen JL, Kushner JP, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. Genetic analysis of transferrin-receptor, H-apoferritin, and L-apoferritin loci and of the human leukocyte antigen class I region. *Am J Pathol* 1990;137(1):149-53.
77. Dalhoj J, Kiaer H, Wiggers P, Grady RW, Jones RL, Knisely AS. Iron storage disease in parents and sibs of infants with neonatal hemochromatosis: 30-year follow-up. *Am J Med Genet* 1990;37(3):342-5.
78. Verloes A, Temple IK, Hubert AF, et al. Recurrence of neonatal haemochromatosis in half sibs born of unaffected mothers. *J Med Genet* 1996;33(6):444-9.
79. Shneider BL, Setchell KD, Whittington PF, Neilson KA, Suchy FJ. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis. *J Pediatr* 1994;124(2):234-8.
80. Siafakas CG, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(3):321-6.
81. Valayannopoulos V, Verhoeven NM, Mention K, et al. Transaldolase deficiency: a new cause of hydrops fetalis and neonatal multi-organ disease. *J Pediatr* 2006;149(5):713-7.
82. Verhoeven NM, Huck JH, Roos B, et al. Transaldolase deficiency: liver cirrhosis associated with a new inborn error in the pentose phosphate pathway. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1086-92.
83. Palfi M, Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin G. *Am J Reprod Immunol* 1998;39(1):24-6.

84. Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. [Foetomaternal erythrocyte incompatibilities: from immunohaematologic surveillance of pregnant women to haemolytic disease of the newborn]. *Transfus Clin Biol* 2005;12(1):45-55.
85. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2002;16(1):69-72.
86. Guignonis V, Debiec H, Deschenes G, Bensman A, Ronco P. Allo-immunisation maternofoetale tissulaire: nouvelles cibles antigéniques, nouvelles idées. *Archives de Pédiatrie* 2006;13(1):4-5.
87. Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346(26):2053-60.
88. Ronco P, Debiec H, Guignonis V. Mechanisms of disease: Alloimmunization in renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(7):388-97.
89. Debiec H, Nauta J, Coulet F, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004;364(9441):1252-9.
90. Riemersma S, Vincent A, Beeson D, et al. Association of arthrogryposis multiplex congenita with maternal antibodies inhibiting fetal acetylcholine receptor function. *J Clin Invest* 1996;98(10):2358-63.
91. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(3):877-89, vi-vii.
92. Hoogstraten J, de Sa DJ, Knisely AS. Fetal liver disease may precede extrahepatic siderosis in neonatal hemochromatosis. *Gastroenterology* 1990;98(6):1699-701.
93. Oliveira MG, Fernandes A, Silva AC, Moreira R, Azevedo A, Da Silva LJ. A case of neonatal haemochromatosis. *Acta Paediatr* 1998;87(1):102-4.
94. Colletti RB, Clemmons JJ. Familial neonatal hemochromatosis with survival. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(1):39-45.
95. Inui A, Fujisawa T, Kubo T, Sogo T, Komatsu H, Kagata Y. A case of neonatal hemochromatosis-like liver failure with spontaneous remission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(3):374-7.
96. Ekong UD, Kelly S, Whittington PF. Disparate clinical presentation of neonatal hemochromatosis in twins. *Pediatrics* 2005;116(6):e880-4.
97. Whittington PF, Hibbard JU. High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364(9446):1690-8.

98. Grabhorn E, Richter A, Fischer L, Ganschow R. Emergency liver transplantation in neonates with acute liver failure: long-term follow-up. *Transplantation* 2008;86(7):932-6.
99. Muller-Berghaus J, Knisely AS, Zaum R, et al. Neonatal haemochromatosis: report of a patient with favourable outcome. *Eur J Pediatr* 1997;156(4):296-8.
100. Leonis MA, Balistreri WF. Neonatal hemochromatosis: it's OK to say "NO" to antioxidant-chelator therapy. *Liver Transpl* 2005;11(11):1323-5.
101. Knisely AS. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992;39:383-403.
102. Jonas MM, Kaweblum YA, Fojaco R. Neonatal hemochromatosis: failure of deferoxamine therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6(6):984-8.
103. Sundaram SS, Alonso EM, Whittington PF. Liver transplantation in neonates. *Liver Transpl* 2003;9(8):783-8.
104. Srinivasan P, Vilca-Melendez H, Muiesan P, Prachalias A, Heaton ND, Rela M. Liver transplantation with monosegments. *Surgery* 1999;126(1):10-2.
105. Noujaim HM, Mayer DA, Buckles JA, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *J Pediatr Surg* 2002;37(2):159-64.
106. Ogawa K, Kasahara M, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation with reduced monosegments for neonates and small infants. *Transplantation* 2007;83(10):1337-40.
107. Woodle ES, Millis JM, So SK, et al. Liver transplantation in the first three months of life. *Transplantation* 1998;66(5):606-9.
108. Bonatti H, Muiesan P, Connolly S, et al. Liver transplantation for acute liver failure in children under 1 year of age. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):434-5.
109. Beath SV, Brook GD, Kelly DA, et al. Successful liver transplantation in babies under 1 year. *Bmj* 1993;307(6908):825-8.
110. Smets F, Sokal EM. Lymphoproliferation in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(5):499-505.
111. Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139(6):871-6.
112. Rand EB, McClenathan DT, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: report of successful orthotopic liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15(3):325-9.
113. Muiesan P, Rela M, Kane P, et al. Liver transplantation for neonatal haemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(3):F178-80.

114. Egawa H, Berquist W, Garcia-Kennedy R, Cox K, Knisely AS, Esquivel CO. Rapid development of hepatocellular siderosis after liver transplantation for neonatal hemochromatosis. *Transplantation* 1996;62(10):1511-3.
115. Timpani G, Foti F, Nicolo A, Nicotina PA, Nicastro E, Iorio R. Is exchange transfusion a possible treatment for neonatal hemochromatosis? *J Hepatol* 2007;47(5):732-5.
116. Berlin G, Selbing A, Ryden G. Rhesus haemolytic disease treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1985;1(8438):1153.
117. Rayment R, Brunskill SJ, Stanworth S, Soothill PW, Roberts DJ, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004226.
118. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008;121(6):e1615-21.
119. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.
120. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003;17(4):241-51.
121. Worwood M. Ferritin in human tissues and serum. *Clin Haematol* 1982;11(2):275-307.
122. Sumazaki R, Nakamura N, Shoda J, Kurosawa T, Tohma M. Gene analysis in delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency. *Lancet* 1997;349(9048):329.
123. Dimmock DP, Zhang Q, Dionisi-Vici C, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion due to mutations in deoxyguanosine kinase. *Hum Mutat* 2008;29(2):330-1.
124. Fellman V. The GRACILE syndrome, a neonatal lethal metabolic disorder with iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):444-50.
125. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):863-76.
126. Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995;333(10):638-44.
127. Labarthe F, Dobbelaere D, Devisme L, et al. Clinical, biochemical and morphological features of hepatocerebral syndrome with mitochondrial DNA depletion due to deoxyguanosine kinase deficiency. *J Hepatol* 2005;43(2):333-41.

128. Slama A, Giurgea I, Debrey D, et al. Deoxyguanosine kinase mutations and combined deficiencies of the mitochondrial respiratory chain in patients with hepatic involvement. *Mol Genet Metab* 2005;86(4):462-5.
129. Xia Y, Ramin SM, Kellems RE. Potential roles of angiotensin receptor-activating autoantibody in the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50(2):269-75.
130. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008;14(8):855-62.
131. Schoenlebe J, Buyon JP, Zitelli BJ, Friedman D, Greco MA, Knisely AS. Neonatal hemochromatosis associated with maternal autoantibodies against Ro/SS-A and La/SS-B ribonucleoproteins. *Am J Dis Child* 1993;147(10):1072-5.
132. Burch JM, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Autoantibodies in mothers of children with neonatal liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(3):262-7.
133. Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatol* 2001;6(5):425-35.
134. Gruper Y, Bar J, Bacharach E, Ehrlich R. Transferrin receptor co-localizes and interacts with the hemochromatosis factor (HFE) and the divalent metal transporter-1 (DMT1) in trophoblast cells. *J Cell Physiol* 2005;204(3):901-12.
135. Bradley J, Leibold EA, Harris ZL, et al. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(4):R894-901.
136. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(15):8780-5.

# ABBREVIATIONS

$\alpha$ FP : alfa-foetoprotéine  
Ac : anticorps  
Ag : antigène  
AFP : anasarque foeto-placentaire  
BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires  
CAA : chromatographie des acides aminés  
CAO : chromatographie des acides organiques  
CE : comité d'experts  
CHF : concentration hépatique en fer  
FCS : fausse couche spontanée  
Hb : hémoglobine  
HH : hémochromatose héréditaire  
HII : hepatic iron index  
HP : hémochromatose périnatale  
HPi : hémochromatose périnatale d'origine immune possible  
HPs : hémochromatose périnatale suspectée  
HPS : hémotoxylène-phloxine-safran  
HTP : hypertension portale  
HSV : herpes simplex virus  
Ig : immunoglobulines  
Ig-IV : immunoglobulines intra-veineuses  
IHC : insuffisance hépatocellulaire  
IMG : interruption médicale de grossesse  
INR : *index normalized ratio*  
IVG : interruption volontaire de grossesse  
 $\gamma$ GT ou gGT : gamma glutamyl transpeptidase  
MFIU : mort fœtale in utero  
NFS : numération formule sanguine  
OH : oligoamnios  
PH : polyhydramnios  
Pl : plaquettes  
PCR : *polymerase chain reaction*  
RCIU : retard de croissance intra utérin  
SA : semaine d'aménorrhée  
SRE : système réticulo-endothélial  
T2\* : T2 en gradient d'écho  
TP : taux de prothrombine



## RESUME

L'hémochromatose périnatale (HP) est une pathologie rare, responsable de décès in utero ou d'insuffisance hépatocellulaire néonatale, dont le diagnostic est difficile. Aucun signe clinique ou biologique n'est spécifique. Seule la mise en évidence de l'association d'une atteinte hépatique avec surcharge en fer intra-hépatocytaire et d'une surcharge en fer extra-hépatique épargnant le système réticulo-endothélial permet la confirmation du phénotype d'HP. La physiopathologie de l'HP reste imparfaitement connue et plusieurs pathologies peuvent présenter ce phénotype. Dans la plupart des cas aucune étiologie n'est identifiée et l'hypothèse actuelle repose sur un mécanisme allo-immun. Un traitement immunomodulateur est actuellement disponible pour les femmes ayant présenté des grossesses compliquées d'HP d'étiologie allo-immune possible. Il permet d'améliorer le pronostic jusqu'alors très sombre de cette pathologie. Ce traitement présente des effets secondaires non négligeables et les femmes pouvant en bénéficier doivent donc être sélectionnées avec attention. Devant l'enjeu de ces nouvelles thérapeutiques, un diagnostic de certitude devient nécessaire. Depuis 2006, un comité d'experts a été créé en France pour étudier les dossiers suspects d'HP et statuer sur le degré de certitude d'un mécanisme allo-immun possible afin de valider ou non l'indication d'un traitement immunomodulateur chez ces femmes.

Ce travail reprend et analyse les résultats de l'expertise de ce comité d'experts portant sur 54 dossiers. Nous rapportons la plus grande série de cas d'HP d'origine allo-immune possible et, pour la première fois, ces diagnostics sont confirmés par un collègue d'experts indépendants. Nous confirmons l'absence de spécificité de critères cliniques ou biologiques dans cette pathologie et insistons sur la nécessité d'une étude histologique la plus complète possible pour confirmer ce phénotype. Dans l'attente de la mise en évidence d'une cible antigénique qui confirmerait l'hypothèse allo-immune et permettrait de réaliser un diagnostic de certitude, le diagnostic d'HP par mécanisme allo-immun reste un diagnostic d'élimination. La recherche des causes connues de phénotype d'HP doit être réalisée. L'arbre diagnostique que nous proposons a pour but d'aider au diagnostic mais devra être validé par d'autres études. Devant la complexité de ce diagnostic le recours à un comité d'expert reste à l'heure actuelle indispensable pour valider l'indication d'un traitement immunomodulateur préventif.

## **ABSTRACT**

### **Making the diagnosis of perinatal hemochromatosis**

Perinatal hemochromatosis (PH) is a rare disease, defined by onset liver injury associated with intrahepatic and extrahepatic iron storage sparing the reticuloendothelial organs. The diagnosis remains difficult to make because no clinical or biological signs is specific.

Some others rare disease may express the same phenotype. The pathogenesis is as yet unknown. Presently the main hypothesis is an allo-immune process. Immunomodulation therapies have been tested with success on mothers who had presented a previous pregnancy complicated with PH. This treatment has adverse effects and eligible mothers have to be strictly selected. High level of certainty in the diagnosis has become necessary. In 2006, an expert council in PH was created in France. Its aim was to study the suspect cases and decide whether allo-immune mechanism was possible or not and if a treatment should be performed during the next pregnancy.

This retrospective study reports the characteristics of 54 patients analysed by this committee between 2006 and 2009. This is the most important cohort of possible allo-immune PH. We confirm the absence of specific clinical or biological criterion and emphasize the necessity of histopathological examination to confirm the phenotype. We formulate a diagnosis algorithm which may help for daily practice. Waiting for the antigen target discovery, which could assess this pathophysiologic hypothesis, we recommend to refer to experts advice to validate the indication of an immunomodulating therapies.

#### **Key Words:**

Perinatal hemochromatosis, cirrhosis, iron storage disease, acute liver failure, allo-immunisation, pediatric.

## 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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3105

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## Hémochromatose périnatale : comment réaliser le diagnostic ?

---

### **RESUME :**

L'hémochromatose périnatale (HP) est une pathologie rare, responsable de décès in utero ou d'insuffisance hépatocellulaire néonatale, dont le diagnostic est difficile. Aucun signe clinique ou biologique n'est spécifique. Seule la mise en évidence de l'association d'une atteinte hépatique avec surcharge en fer intra-hépatocytaire et d'une surcharge en fer extra-hépatique épargnant le système réticulo-endothélial permet la confirmation du phénotype d'HP. La physiopathologie de l'HP reste imparfaitement connue et plusieurs pathologies peuvent présenter ce phénotype. Dans la plupart des cas aucune étiologie n'est identifiée et l'hypothèse actuelle repose sur un mécanisme allo-immun. Un traitement immunomodulateur est actuellement disponible pour les femmes ayant présenté des grossesses compliquées d'HP d'étiologie allo-immune possible. Il permet d'améliorer le pronostic jusqu'alors très sombre de cette pathologie. Ce traitement présente des effets secondaires non négligeables et les femmes pouvant en bénéficier doivent donc être sélectionnées avec attention. Devant l'enjeu de ces nouvelles thérapeutiques, un diagnostic de certitude devient nécessaire. Depuis 2006, un comité d'experts a été créé en France pour étudier les dossiers suspects d'HP et statuer sur le degré de certitude d'un mécanisme allo-immun possible afin de valider ou non l'indication d'un traitement immunomodulateur chez ces femmes.

Ce travail reprend et analyse les résultats de l'expertise de ce comité d'experts portant sur 54 dossiers. Nous rapportons la plus grande série de cas d'HP d'origine allo-immune possible et, pour la première fois, ces diagnostics sont confirmés par un collège d'experts indépendants. Nous confirmons l'absence de spécificité de critères cliniques ou biologiques dans cette pathologie et insistons sur la nécessité d'une étude histologique la plus complète possible pour confirmer ce phénotype. Dans l'attente de la mise en évidence d'une cible antigénique qui confirmerait l'hypothèse allo-immune et permettrait de réaliser un diagnostic de certitude, le diagnostic d'HP par mécanisme allo-immun reste un diagnostic d'élimination. La recherche des causes connues de phénotype d'HP doit être réalisée. L'arbre diagnostique que nous proposons a pour but d'aider au diagnostic mais devra être validé par d'autres études. Devant la complexité de ce diagnostic le recours à un comité d'expert reste à l'heure actuelle indispensable pour valider l'indication d'un traitement immunomodulateur préventif

---

### **MOTS-CLES:**

Hémochromatose périnatale, insuffisance hépatocellulaire néonatale, cirrhose, surcharge en fer, allo-immunisation, pédiatrie.

---

### **ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté de médecine de l'université de Limoges  
2, rue du Docteur Marcland  
87025 LIMOGES cedex