



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2023

N°

**LES BILANS HEPATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU DE DIJON :
INDICATIONS ET PRISES EN CHARGE EN CAS DE PERTURBATION**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 6 octobre 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par BERGASSOLI Estelle
Né(e) le 16 janvier 1995
A TOULON

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2023

N°

**LES BILANS HEPATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU DE DIJON :
INDICATIONS ET PRISES EN CHARGE EN CAS DE PERTURBATION**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 6 octobre 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par BERGASSOLI Estelle

Née le 16 janvier 1995

A TOULON

Année Universitaire 2023-2024
au 1^{er} **Septembre 2023**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PÉTIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique (Disponibilité du 01/06/2023 au 31/05/2024)
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	(Mission temporaire à Londres du 01/09/2023 au 31/08/2025)
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
Mme	Monique	DUMAS	(01/06/2022 au 31/05/2025)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2022 au 31/08/2025)
M.	Paul	SAGOT	(02/11/2022 au 31/10/2025)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

Discipline Universitaire

Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie (Disponibilité du 17/04/2023 au 16/04/2024)
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGER	Histologie
M.	Jean-David	FUMET	Cancérologie radiothérapie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Maxime	NGUYEN	Anesthésie réanimation
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie (Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Frédéric HUET

Membres :

Professeur Laurence DUVILLARD

Docteur Raphaëlle MAUDINAS

Docteur Lucile WALIGOVA RICOLFI (Directrice de thèse)

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Frédéric HUET :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de ces années d'internat. Veuillez trouver en ces mots, l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laurence DUVILLARD :

Vous me faites l'honneur de de siéger au sein de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir répondu présente à cette invitation et vous témoigne tout mon respect.

Au Docteur Raphaëlle MAUDINAS :

Merci Raphaëlle d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury de thèse. Merci pour l'intérêt que tu as porté à ce travail et pour tes conseils précieux durant la rédaction de cette thèse. Je te remercie également pour ton enseignement, ta bienveillance, et pour m'avoir donnée goût pour la gastropédiatrie. J'ai eu beaucoup de plaisir à apprendre à tes côtés.

Au Docteur Lucile WALIGOVA RICOLFI :

Merci Lucile d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour ton investissement, pour le temps que tu as consacré aux nombreuses corrections et relectures, et pour ton soutien sans faille pendant ces mois de rédaction. C'était une première pour toi en tant que directrice de thèse et tu as parfaitement relevé le défi ! Merci également pour ton enseignement en gastropédiatrie, travailler à tes côtés est un réel plaisir.

A ma famille :**A mes parents :**

Merci d'avoir toujours été présents et disponibles pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour l'amour que vous m'apportez au quotidien malgré la distance qui nous sépare, et merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées. Vous avez été un énorme soutien lorsque je me suis lancée dans ces études longues et difficiles, vous m'avez appris à ne jamais baisser les bras. Si j'en suis arrivée là, c'est en partie grâce à vous et pour cela je vous en suis plus que reconnaissante. Je n'ai pas les mots pour vous exprimer à quel point je vous aime.

A ma sœur Audrey :

Ma petite sœur qui est maintenant devenue une femme. Je suis tellement fière du parcours que tu as accompli en si peu de temps. Merci pour tout ce que nous avons partagé quand nous étions enfants. Je ne te le dis peut-être pas souvent, mais je t'aime très fort et je suis fière d'être ta grande sœur. Je serai toujours là pour veiller sur toi et te protéger. Merci à Louis, d'être entré dans la vie de ma sœur et de la rendre heureuse.

A mon parrain, ma marraine et leurs conjoints respectifs :

Merci d'avoir été présents dans les moments importants de ma vie. Nous ne nous voyons pas souvent mais sachez que vous avez une place importante dans mon cœur et je suis fière d'être votre filleule.

A Ludo :

Je n'ai pas assez de mots pour te remercier et te dire à quel point tu es une personne formidable. Je t'ai vu évoluer et devenir un véritable homme au cours de ces années de vie commune. Merci de me rendre heureuse, de me faire rire, de me reconforter et de me rassurer dans les moments difficiles. Tu as été un soutien énorme pendant la rédaction de cette thèse et tu es mon pilier au quotidien. Nous avons franchi tellement d'étapes ensemble et nous allons bientôt passer un nouveau cap. Je t'aime plus que tout.

A la famille ROUPIE :

J'ai énormément de chance de vous avoir comme (future) belle-famille.

Agnès et Fabrice, merci pour votre bienveillance et votre gentillesse, vous m'avez si bien accueillie dans votre famille et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Marion et Wes, vous avez créé une véritable petite famille avec Lyna et Téo, merci pour tous les moments que nous avons partagés ensemble.

Guillaume, ou plutôt « coach Guigui », merci pour tes programmes sportifs au top, et pour la personne gentille et sincère que tu es, ne change pas.

A mes collègues et amis :

A **Nana et Jiji**, les copines de l'externat devenues maintenant deux amies extrêmement précieuses pour moi. Merci Nana, la reine des claudettes, pour nos soirées endiablées, et merci Jiji, la marseillaise devenue une véritable parisienne pour nos virées dans la capitale. Je suis sûre que vous serez des témoins au top et je suis heureuse de vous avoir à mes côtés.

Aux autres copains de l'externat,

A **Alex**, pour nos concours de shooters (j'espère que tu m'aimes bien quand même), et à sa **Marie**.

A **Lucy**, future consœur de pédiatrie.

A **Loïc**, le kiné de la bande, toujours de bonne humeur et partant pour faire la fête.

A **Marion**, ce petit rayon de soleil que j'ai rencontré au début de l'internat. Un petit bout de femme toujours souriante, pleine de joie de vivre et de petites attentions. Merci d'avoir accepté la tâche difficile d'être ma témoin, j'espère que notre amitié durera encore très longtemps.

A **Astrid** et à nos soirées jeux de société à la colloc.

A **Ambre**, pour nos petits restos et brunchs.

A **Alan**, on a commencé et terminé ensemble cet internat, merci à tous les bons moments passés en stage et à nos soirées foot avec **Clara**, qui est devenue une véritable amie.

A **Laura**, mon amie depuis le collège, merci d'être toujours présente, et à **Gaël**, son compagnon.

A toute la team ped :

- Au **CPAB** : merci à **Yordi, Augustin, Julien, Antoine, Lucy**, et aux tchoins **Floflo, Val, Julie** et **Coline** pour toutes ces soirées géniales qu'on a passées ensemble et toutes les autres qui nous attendent !

- A **Astrid** et **Chloé**, sans vous ce semestre de réa n'aurait pas été le même, merci pour votre soutien et votre bonne humeur pendant ces 6 mois pas faciles.

- A **Lilia** et **Lucile**, merci de m'avoir laissée squatter de nombreuses fois en HJ pour faire mon recueil, et merci Lilia pour tes supers pâtisseries.

- A **Marion M** et **Marion P**, merci pour ce semestre agréable à la mat en votre compagnie (mais pas merci de m'avoir abandonnée à cause du covid ahah).

- A **Anna, Vénus** et **Camille**, merci la team gastroped (Anna on a eu notre photo avec Ped.urg !)

- Merci à la team du 5^e, **Amandine, Manon** et **Fanny**, on a survécu à toutes ces bronchio et on aura bien rigolé ensemble !

- A **Margot**, notre première DJ qui a été au top.

A **Lise, Paul** et leur enfants Louise et Joseph, merci pour ces bons moments passés à Auxerre.

A **Margherita**, merci pour ta gentillesse et tes tiramisus.

A **Dodo** la réa, je te souhaite le meilleur pour la suite.

A **Alexandre** et **Santa**, les jeunes mariés marseillais, avec qui on a passé de super soirées.

A **Nath** et **Juju**, nos petites externes devenues de grandes internes et surtout deux amies en or.

Petite dédicace au **service d'Onco-Hématologie Pédiatrique**, merci à tous les chefs et à l'ensemble de l'équipe pour votre accueil. Je n'aurais pas pu passer un meilleur dernier semestre.

Et un grand merci à tous ceux que j'ai pu croiser au cours de ces longues années d'études !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
1. Rappels histologiques.....	18
2. Physiologie hépatique	18
a. Métabolisme glucidique	19
b. Métabolisme lipidique.....	19
c. Métabolisme protéique.....	19
d. Soutien au fonctionnement du système immunitaire	20
e. Dégradation des substances toxiques.....	20
3. Eléments du bilan hépatique.....	21
a. Aminotransférases	21
b. Gammaglutyltransférase	21
c. Phosphatase alcaline	22
d. Bilirubine	22
e. Autres marqueurs associés au bilan hépatique	22
4. Variations physiologiques du bilan hépatique	23
a. ALAT.....	23
b. ASAT	24
c. Gammaglutyltransférase.....	24
d. Phosphatases alcalines.....	24
e. Influence de l'éthnie et des habitudes alimentaires	25
5. Epidémiologie des pathologies hépatiques chez l'enfant.....	25
6. Perturbations du bilan hépatique	27
a. Normalité du bilan hépatique	27
b. Pathologies associées à une perturbation du bilan hépatique	27
7. Recommandations des indications du bilan hépatique	30
8. Manifestations cliniques en cas d'atteinte hépatique	31
9. Tarification du bilan hépatique	31
10. Définitions	32
11. Objet de l'étude.....	32
MATERIEL ET METHODES	34
1. Type d'étude.....	34
2. Population étudiée	34
3. Terrain d'étude.....	34
4. Protocole général de l'étude.....	35

5.	Recueil des données.....	35
6.	Paramètres mesurés.....	35
7.	Analyse des données.....	36
8.	Bibliographie.....	37
RESULTATS.....		38
1.	Flow chart.....	38
2.	Caractéristiques de la population d'étude.....	39
3.	Motif de consultation.....	40
4.	Interrogatoire.....	41
a.	Signes généraux.....	41
b.	Signes digestifs.....	42
c.	Signes extra-digestifs.....	42
5.	Examen clinique.....	43
6.	Examens complémentaires.....	44
a.	Bilan hépatique.....	44
b.	Bilans biologiques complémentaires.....	48
c.	Examens d'imagerie.....	50
7.	Contrôle du bilan hépatique.....	52
8.	Diagnostics établis.....	54
9.	Prise en charge.....	55
DISCUSSION.....		56
1.	Indications du bilan hépatique.....	56
2.	Perturbations du bilan hépatique.....	57
a.	Perturbations d'origine non hépatique.....	57
b.	Cytolyses.....	58
c.	Cholestases.....	61
d.	Place de l'avis et du suivi gastropédiatrique.....	62
3.	Etiologies en lien avec les perturbations du bilan hépatique.....	63
4.	Limites de l'étude.....	64
CONCLUSION.....		66
BIBLIOGRAPHIE.....		67
ANNEXES.....		72

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude	39
---	----

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Représentation géométrique du lobule hépatique (A) et de l'ensemble des cellules hépatiques formant le sinussoïde (B) (7).....	18
Figure 2 : Flow chart de l'étude (n = 666).....	38
Figure 3 : Motifs de consultation chez les patients ayant bénéficié d'un bilan hépatique.....	40
Figure 4 : Types de troubles du transit retrouvés dans les motifs de consultation.....	41
Figure 5 : Signes généraux retrouvés à l'interrogatoire.....	41
Figure 6 : Symptômes digestifs retrouvés à l'interrogatoire.....	42
Figure 7 : Signes extra-digestifs retrouvés à l'interrogatoire.....	43
Figure 8 : Résultats du dosage des ASAT.....	44
Figure 9 : Résultats du dosage des ALAT.....	45
Figure 10 : Valeurs des sérologies virales EBV, CMV, VHB, VHC.....	49
Figure 11 : Orientation médicale des patients présentant une cytolyse hépatique inférieure à cinq fois la normale.....	51
Figure 12 : Contrôle des bilans hépatiques perturbés.....	52
Figure 13 : Diagnostics cliniques des patients ayant un bilan hépatique perturbé aux urgences.....	54
Figure 14 : Diagnostics cliniques des patients ayant un bilan hépatique normal aux urgences.....	55
Figure 15 : Prise en charge finale.....	55

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : Anticorps anti-nucléaires

AFP : Alphafœtoprotéine

ALAT : Alanine aminotransférase

AML : Anticorps anti-muscle lisse

ASAT : Aspartate aminotransférase

AVB : Atrésie des voies biliaires

BH : Bilan hépatique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CMV : Cytomégalovirus

CO₂ : Dioxyde de carbone

CRP : Protéine C réactive

CPK : Créatinine phosphokinase

DS : Déviation standard

EBV : Epstein Barr Virus

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

ETT : Echographie transthoracique

GGT : Gammaglutyltransférase

GLUT2 : Transporteur de glucose type 2

GS : Glycogène synthase

HAI : Hépatite auto-immune

HSV : Herpès Simplex Virus

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IM : Intramusculaire

IVD : Intraveineux direct

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

IMC : Indice de masse corporelle

IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire

LC1 : Liver cytosol antigen type 1

LDH : Lactate déshydrogénase

LMK1 : Liver and Kidney Microsomal type 1

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MT : Médecin traitant

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

NFS : Numération formule sanguine

NK : Natural Killer

NT-proBNP : N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

PAL : Phosphatase alcaline

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFIC : Cholestase intrahépatique progressive familiale

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

TCA : Temps de céphaline activée

TH : Transplantation hépatique

TP : Taux de prothrombine

TSH : Thyroestimuline

UDP glucuronyltransférase : Uridine diphosphoglucuronosyltransférase

UDP-glucose : Uridine diphosphate glucose

UGT1A1 : Uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1

UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

€ : Euro

INTRODUCTION

1. Rappels histologiques

L'unité fonctionnelle du foie est représentée par le lobule hépatique, composé d'hépatocytes organisés en hexagone, centrés sur une veine centro-lobulaire. Chaque sommet est formé d'un canal biliaire, d'une branche de la veine porte et d'une branche de l'artère hépatique (espace porte).

Les cellules hépatiques sont de trois types :

- Les cellules parenchymateuses, à savoir les hépatocytes et les cholangiocytes au niveau des voies biliaires.
- Les cellules sinusoidales, qui regroupent les cellules endothéliales et les cellules de Kupffer (macrophages hépatiques).
- Les cellules péri-sinusoidales, regroupant les cellules étoilées et les lymphocytes natural killer (NK). (1,2)

Figure 1: Représentation géométrique du lobule hépatique (A) et de l'ensemble des cellules hépatiques formant le sinusoïde (B) (2)

Document non libre de droits non reproduit par respect du droit d'auteur

2. Physiologie hépatique

Les rôles du foie sont variés et comprennent entre autres le métabolisme des nutriments (métabolisme glucidique, protéique et lipidique), la synthèse de la majorité des protéines sanguines, la régulation du volume sanguin, l'aide au bon fonctionnement du système immunitaire, le contrôle des voies de signalisation de la croissance, et la dégradation des substances toxiques.

a. Métabolisme glucidique

Lors de la prise alimentaire, le foie doit absorber le glucose sanguin afin de le stocker sous forme de glycogène (glycogénogenèse). Cette absorption se fait par l'hépatocyte via le transporteur de glucose de type 2 (GLUT2), dont l'activité est indépendante des signaux envoyés par l'insuline (3). La synthèse du glycogène est régulée par la glycogène synthase (GS) après conversion du glucose-6-phosphate en uridine diphosphate glucose (UDP-glucose). Elle nécessite la diminution du glucagon et l'augmentation de l'insuline afin de diminuer la production hépatique de glucose.

Cette étape est nécessaire au stockage du glucose et permet, lors d'une situation de jeûne, d'effectuer le mécanisme inverse, à savoir la diminution de l'insuline et l'augmentation du glucagon, permettant ainsi au foie de libérer ses stocks de glucose par dégradation du glycogène (glycogénolyse).

Cette production est dynamique et doit répondre aux besoins énergétiques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme (2).

b. Métabolisme lipidique

Le foie joue un rôle important dans l'absorption, la synthèse, le conditionnement et la libération des lipides. La sécrétion biliaire contribue à l'absorption efficace des lipides au cours de la digestion, permettant secondairement la formation des chylomicrons à partir des lipides et lipoprotéines absorbés, dans les deux heures suivant la prise alimentaire. L'étape finale est le transport des acides gras issus de la destruction des chylomicrons par la lipoprotéine lipase et leur utilisation comme substrat énergétique (lipogenèse).

Au moment de la prise alimentaire, le foie permet également de fournir des substrats lipidiques à l'organisme, par la synthèse de triglycérides réalisée grâce à l'assemblage d'une molécule de glycérol et de trois molécules d'acides gras. Ces triglycérides seront ensuite libérés dans la circulation sanguine après liaison avec des lipoprotéines de très faible densité (Very Low Density Lipoprotein VLDL) afin d'y être stockés dans le tissu adipeux ou utilisés par le muscle comme substrat énergétique.

Cette capacité de stockage des lipides par le foie est également importante pour la bonne absorption et le stockage hépatique des vitamines liposolubles et peut conduire à des carences vitaminiques majeures en cas de dysfonctionnement hépatique (2,3).

c. Métabolisme protéique

Le foie est responsable de la synthèse et de la sécrétion de la majorité des protéines circulantes. La principale protéine synthétisée par le foie, l'albumine, représente environ 55% de la

totalité des protéines sécrétées. Celle-ci est essentielle au maintien du volume sanguin et possède des fonctions de transporteur pour les lipides et les hormones.

Parmi les autres protéines sécrétées par le foie, on peut citer des protéines de phase aiguë inflammatoire, des facteurs de croissance et de nombreuses autres protéines impliquées dans la régulation systémique (2).

Le foie est également responsable de la synthèse de protéines essentielles au fonctionnement normal de la cascade de coagulation sanguine. Le système de coagulation est un ensemble de sérine-protéases, représentées par les facteurs II, V, VII et X. C'est pourquoi les maladies du foie, notamment compliquées de cirrhose, sont généralement associées à des anomalies de la coagulation (4).

d. Soutien au fonctionnement du système immunitaire

Le foie est riche en cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif qui maintiennent la tolérance de l'organisme et qui peuvent intervenir dans l'inflammation (5).

Les sinusoides possèdent une diversité de types de cellules immunologiques, incluant des cellules myéloïdes (cellules dendritiques), des cellules de Kupffer (macrophages) et des lymphocytes T et NK (6).

e. Dégradation des substances toxiques

Le foie est responsable du métabolisme de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et de phase II (conjugaison) des médicaments, qui correspond à l'effet de premier passage hépatique (7).

Il a également un rôle dans la dégradation de substances toxiques comme l'ammoniaque, qui est normalement acheminée vers le foie via la circulation portale à une concentration de 200 à 500 $\mu\text{mol/L}$, puis est transformée en quelques minutes en urée, afin d'être éliminée dans les urines (8).

Le métabolisme de l'alcool est réalisé principalement par l'alcool déshydrogénase hépatique, afin de produire l'acétaldéhyde et la Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH). L'acétaldéhyde sera secondairement oxydé en acétate qui pourra lui-même être converti en dioxyde de carbone (CO_2), acides gras, corps cétoniques, cholestérol ou stéroïdes. Il existe une deuxième voie d'élimination hépatique de l'alcool, qui correspond à la voie du cytochrome P450, utilisée en particulier à des concentrations sanguines élevées d'alcool (9).

Enfin, les globules rouges sénescents sont dégradés dans la rate et libèrent leur hémoglobine qui sera transformée en bilirubine et captée par les hépatocytes afin de la conjuguer et de la rendre hydrosoluble, ce qui lui permet d'être transportée dans la bile sans support protéique, favorisant ainsi l'élimination des déchets métaboliques potentiellement toxiques (10).

3. Éléments du bilan hépatique

a. Aminotransférases

Les aminotransférases, enzymes anciennement appelées transaminases, sont représentées par l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT). On retrouve une large distribution des ASAT dans le foie, le myocarde, le muscle squelettique, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes, alors que les ALAT sont plus spécifiquement présents dans les hépatocytes et accessoirement dans le muscle et le rein. Un rapport ASAT/ALAT élevé évoquera donc plutôt une atteinte des tissus extra-hépatiques (1).

Ces enzymes sont principalement dosées pour détecter des atteintes hépatiques aiguës (cytolyse) (11). La demi-vie d'élimination plasmatique des ASAT est d'environ 17 heures contre 47 heures pour les ALAT. Cette différence de demi-vie explique que les ASAT se normalisent plus rapidement que les ALAT en phase de récupération (12).

b. Gammaglutyltransférase

La gammaglutyltransférase (GGT) est présente majoritairement dans les hépatocytes et les cholangiocytes mais on la retrouve également au niveau des membranes du tubule rénal proximal, du foie, du pancréas, de l'intestin et de la rate. En cas de perturbation des GGT, il faudra évoquer en premier lieu une pathologie hépatique ou des voies biliaires.

Les GGT manquent de spécificité et peuvent donc être perturbés en cas de diabète ou d'insuffisance rénale (11). Leur valeur est également augmentée lors de la consommation excessive d'alcool ou de médicaments comme les barbituriques ou la phénytoïne (1).

Les GGT ont un intérêt en cas d'augmentation de la phosphatase alcaline (PAL) afin de distinguer une hépatopathie d'une maladie osseuse (11).

c. Phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline (PAL) est présente au niveau du foie mais est également retrouvée en grande partie au niveau de la membrane des ostéoblastes, et à une moindre mesure au niveau du tractus intestinal, des reins, du placenta et des leucocytes (11). Afin d'identifier l'origine de l'augmentation de la PAL, on peut réaliser des explorations complémentaires, en particulier le dosage de la 5' nucléotidase, enzyme présente majoritairement dans le foie et marqueur spécifique de cholestase, ou le dosage des GGT. Une augmentation de la PAL est généralement liée à une cholestase lorsque l'étiologie hépatique est confirmée (13).

d. Bilirubine

La bilirubine est un composé issu majoritairement de la dégradation de l'hème des hématies sénescents (14) et une petite quantité provient également de la destruction prématurée des cellules érythroïdes médullaires et du renouvellement de protéines contenant de l'hème (11). L'oxydation de l'hème produit de la biliverdine puis celle-ci est transformée en bilirubine libre lipophile, qui doit être liée à l'albumine afin de passer dans la circulation sanguine. Une fois présente dans l'hépatocyte, elle pourra être conjuguée par l'uridine diphosphoglucuronosyltransférase (UDP glucuronyltransférase) afin de permettre son élimination rénale.

La présence d'une concentration élevée de bilirubine libre n'est généralement pas liée à une pathologie hépatique mais plutôt à un trouble hémolytique responsable d'une destruction accrue des hématies. A l'inverse, un taux même faiblement élevé de bilirubine conjuguée évoquera toujours une perturbation hépatique (1).

e. Autres marqueurs associés au bilan hépatique

i. Albumine

L'albumine est produite uniquement par les hépatocytes et est la protéine majoritaire de l'organisme (1). Sa demi-vie d'élimination est d'environ deux à trois semaines, ce qui fait qu'elle peut ne pas être perturbée initialement en cas de maladie hépatique aiguë (11). Le foie a une capacité de régénération de cette protéine en cas de perte rapide d'albumine (1). Sa synthèse est liée à l'état nutritionnel et inflammatoire donc un taux abaissé d'albumine n'est pas toujours en lien avec une hépatopathie mais peut confirmer un état de dénutrition, une infection, un syndrome néphrotique ou une entéropathie exsudative (11).

ii. Taux de prothrombine, temps de céphaline activée, facteurs de coagulation

L'ensemble des facteurs de coagulation est synthétisé dans le foie à l'exception du facteur VIII dont une partie de la synthèse se fait dans le rein, les cellules endothéliales et le tissu lymphatique (15).

La synthèse des facteurs II, V, VII et X est dépendante de la vitamine K, leur demi-vie d'élimination est plus courte que celle de l'albumine (11). Ces facteurs sont impliqués dans la production de prothrombine. En cas de diminution du taux de prothrombine (TP), il faut rechercher un déficit en vitamine K ou une coagulation intravasculaire disséminée (1). Cette mesure est essentielle au diagnostic d'atteinte hépatique aiguë.

4. Variations physiologiques du bilan hépatique

Plusieurs études cliniques ont montré qu'il existe des variations physiologiques du bilan hépatique chez l'enfant en bonne santé, qui peuvent être influencées par l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le sexe, la puberté (16) ou encore l'ethnie (12,17).

Des seuils de référence ont récemment été établis concernant les valeurs normales des enzymes hépatiques, en prenant en compte ces paramètres. Il est habituel de définir des valeurs de référence entre -2 déviations standard (DS) et + 2 DS, correspondant selon les études à des valeurs entre le 3^e et le 97^e percentile (16), entre le 5^e et le 95^e percentile (12) ou entre le 2,5^e et le 97,5^e percentile (18,19), qui représentent la population normale. Seule la borne supérieure est intéressante à prendre en compte car une valeur inférieure à la valeur normale n'aura pas de conséquence clinique hépatique.

A noter que ces valeurs de référence sont variables selon les techniques d'analyses propres à chaque laboratoire, il n'existe donc pas de valeur unique de référence (20). L'étude CALIPER (Clinical laboratory reference intervals in pediatrics) a tout de même établi des intervalles de référence pédiatriques avec un intervalle de confiance de 95% pour la population étudiée (21).

a. ALAT

Le profil d'évolution est similaire chez les garçons et les filles (16). Il débute par un pic dans les six premiers mois de vie (22), suivi d'une diminution des taux jusqu'à l'âge de 4 ans chez les filles et jusqu'à 6,5 à 8 ans chez les garçons (16,19), avec des taux plus élevés chez les garçons (22). Secondairement, on observe une nouvelle élévation des ALAT, plus précoce chez les filles (entre 7,5 et 9,5 ans) par rapport aux garçons (11,5 ans). Il y a de nouveau une diminution progressive des taux au

début de l'adolescence puis à nouveau une augmentation notamment pour les valeurs situées entre le 90^e et le 97^e percentile (16).

Ces taux d'ALAT sont plus élevés chez les enfants dont le poids pour l'âge augmente (22). L'IMC a un impact sur le taux d'ALAT, qui est moindre chez les filles par rapport aux garçons (16).

Durant la puberté (stades de Tanner 2-4), les enfants présentent des taux d'ALAT significativement plus élevés (16).

b. ASAT

Les taux d'ASAT ont une tendance à la diminution progressive chez les garçons et les filles (16). Avant l'âge de 11 ans, l'évolution est similaire dans les deux sexes, puis les concentrations ont tendance à diminuer plus fortement chez les filles, mais on observe une stabilisation vers l'âge de 16 ans (19), alors que chez les garçons la diminution des taux est constante de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Les taux d'ASAT diminuent significativement pendant la période pubertaire (16).

c. Gammaglutyltransférase

L'augmentation du taux de GGT est continue dans l'enfance chez les garçons, alors qu'il atteint une limite supérieure chez les filles l'âge de 9,5 ans. Après ce pic, on observe une légère baisse des concentrations pour atteindre un plateau autour de 11 U/L vers l'âge de 13,5 ans (16).

Ces valeurs sont généralement plus élevées chez les garçons, avec une augmentation quasi-permanente de la naissance jusqu'à l'âge adulte (18).

Concernant la puberté, les GGT augmentent de manière significative durant cette période (16).

Une association faible a été retrouvée entre la GGT et l'IMC, avec des taux plus élevés en cas d'IMC augmentés (16).

d. Phosphatases alcalines

On observe des variations importantes pendant l'enfance (en période de croissance osseuse), dues à l'isoenzyme osseuse. Elles diminuent après l'âge de 9 ans. La PAL chez l'enfant reste deux à trois fois plus élevée que l'activité normale adulte, avec une augmentation jusqu'à la fin de la croissance osseuse

(23). L'activité de la PAL est plus élevée chez l'homme que chez la femme, du fait d'un capital osseux plus important.

On observe une augmentation plus précoce et plus prononcée de la PAL chez la petite fille de 5 à 11 ans (19). Une diminution marquée de la PAL chez les adolescentes âgées de 13 à 14 ans peut refléter une vitesse de croissance réduite (18).

e. Influence de l'ethnie et des habitudes alimentaires

Par ailleurs, ces valeurs sont également influencées par l'ethnie mais les études à ce sujet sont limitées chez les enfants (12) : il s'agit d'études réalisées aux Etats-Unis (24), en Iran (12) ou encore en Angleterre (22) concernant les variations de taux d'ALAT, avec des valeurs supérieures d'ALAT légèrement plus basses chez les enfants iraniens comparativement aux valeurs des Etats-Unis et de l'Angleterre.

5. Epidémiologie des pathologies hépatiques chez l'enfant

Les maladies chroniques du foie chez l'enfant représentent un problème de santé publique croissant car certaines d'entre elles peuvent être des précurseurs d'hépatopathies chroniques de l'adulte, avec une évolution potentielle vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

La prévalence des maladies du foie chez les enfants est inconnue. Aux États-Unis, chaque année, 15 000 enfants sont hospitalisés pour des maladies du foie, mais ces pathologies sont souvent diagnostiquées tardivement du fait de l'absence très fréquente de symptômes associés aux hépatopathies dans les premières années d'évolution de la maladie (25).

Parmi les pathologies hépatiques chroniques de l'enfant, la plus fréquente reste actuellement la stéatose hépatique non alcoolique ou Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Elle est définie par l'accumulation excessive de graisse dans le foie non liée à la consommation excessive de boissons alcoolisées et touche environ 20 % de la population générale adulte (26). La prévalence exacte de cette maladie reste difficile à évaluer en raison de l'absence de tests diagnostiques simples et non invasifs (27) mais on connaît son association étroite avec l'obésité (28). Pour parler de NAFLD pédiatrique (qui concerne donc des patients âgés de moins de 18 ans), cette pathologie ne doit pas être secondaire à une pathologie génétique ou métabolique, à une infection, à l'utilisation de médicaments stéatogènes, à la consommation d'alcool ou à la malnutrition. Sa prévalence est variable selon l'ethnie, avec un risque quatre fois plus élevé chez les adolescents hispaniques. Ce risque est également plus important

chez les enfants blancs et asiatiques, comparativement aux enfants afro-américains. On note une prédominance masculine (29).

Concernant les perturbations aiguës du bilan hépatique, on retrouve majoritairement des cytolyses en lien avec une infection virale, pas des virus dits hépatotropes (virus de l'hépatite A, B, C, D, E) ou par d'autres virus provoquant une infection systémique (tels que EBV, CMV, adénovirus, virus de la grippe, entérovirus, HSV, parvovirus B19...) (1,30,31).

Parmi ces virus, on peut citer :

- La primo-infection à EBV, qui concerne 20 à 80% des enfants et dont les signes hépatiques sont présents dans 75% des cas avec une cytolysse modérée entre deux et trois fois la normale, associée à une virose respiratoire et une angine (32).
- La primo-infection CMV, dont l'incidence est d'environ 40% chez les enfants de 6 à 11 ans. L'infection au CMV peut entraîner un tableau d'hépatite fébrile avec un syndrome mononucléosique, sans pharyngite ni angine, la cytolysse est souvent modérée inférieure à cinq fois la normale (33).
- Les infections à entérovirus, qui forment un groupe de virus pouvant provoquer diverses maladies infectieuses et donner lieu à des épidémies annuelles. Ces virus peuvent également être responsables de troubles du bilan hépatique, notamment en période néonatale (34).
- Le virus de la grippe, qui est aussi responsable d'épidémies annuelles. La symptomatologie respiratoire est au premier plan mais on peut également retrouver une cytolysse modérée (31).

Il a récemment été identifié un grand nombre de cas d'hépatites d'étiologie indéterminée, dont 650 cas ont été signalés à l'Organisation Mondiale de la Santé, dans 33 pays entre le 5 avril et le 26 mai 2022 (35). La majorité de ces cas provient de pays européens (au Royaume-Uni), chez des enfants âgés de moins de 5 ans (75,4%). Une enquête a été menée auprès de 50 centres de référence européens des maladies rares du foie chez l'enfant, qui ne met pas en évidence d'augmentation significative de ces cas lorsque l'on compare les données rapportées des années précédentes aux données préliminaires de la période d'étude en 2022 (36).

Par ailleurs, il existe une sous-estimation du nombre d'hépatites médicamenteuses chez l'enfant du fait de l'absence de données épidémiologiques précises. Cette pathologie est moins fréquente que chez l'adulte mais serait tout de même responsable d'environ 19% de cas d'insuffisance hépatique chez l'enfant de plus d'un an (37).

Enfin, en situation de cholestase néonatale, l'atrésie des voies biliaires reste un diagnostic rare dont le diagnostic doit être fait rapidement pour que la prise en charge soit optimale. Son incidence est plus

élevée en Asie (1-5 pour 10 000 naissances vivantes à Taiwan et au Japon) qu'en Europe et en Amérique du Nord (1/15 000 à 20 000 naissances vivantes) (38).

6. Perturbations du bilan hépatique

a. Normalité du bilan hépatique

Les valeurs physiologiques et leur intervalle de distribution sont propres à chaque laboratoire, en fonction de la technique d'analyse et de la population de référence. La normalité du bilan hépatique dans une population de référence « en bonne santé » peut être évaluée en excluant 2,5% de la population présentant des valeurs hautes ou les patients ayant plus de deux déviations standard (DS) au-dessus de la valeur médiane (39).

b. Pathologies associées à une perturbation du bilan hépatique

Il s'agit d'étiologies plus nombreuses et complexes que chez l'adulte.

On différencie généralement deux catégories d'étiologies en fonction de la durée d'évolution et du chiffre de transaminases (40) :

- En cas d'élévation rapide et importante (supérieure à dix fois la normale) des transaminases, il faudra éliminer :
 - Une hépatite aiguë d'origine virale, représentée par les virus de l'hépatite A, B ou E, l'Epstein Barr virus (EBV) ou le Cytomégalovirus (CMV) (30).
 - Une hépatite auto-immune (HAI), pathologie d'étiologie inconnue, responsable de la production d'auto-anticorps :
 - Anti-nucléaires (AAN) ou anti-muscle lisse (AML) dans l'HAI de type 1,
 - Anti-microsome de foie/rein (LMK1) ou anti-cytosol de foie de type 1 (LC1) dans l'HAI de type 2,
 - Associée à un tableau histologique compatible (infiltrat inflammatoire)(41).
 - Une hépatite toxique (30) liée à la prise excessive de médicaments (paracétamol) ou de champignons (42).
 - Une hépatite hypoxique (foie de choc) (42).
 - Une maladie de Wilson, pathologie de transmission autosomique récessive, liée à une mutation dans le gène ATP7B et responsable d'une accumulation hépatique et cérébrale de cuivre (43).
 - Une obstruction aiguë des voies biliaires par une lithiase.

- Il peut également s'agir d'une hépatopathie chronique décompensée.

Ces pathologies peuvent évoluer vers une insuffisance hépatique aiguë, marquée par une cytolysse majeure associée à une diminution du TP et des facteurs de coagulation.

Il est essentiel de doser la créatinine phosphokinase (CPK) en cas de douleurs musculaires associées, à la recherche d'une rhabdomyolyse sévère (40).

- En cas d'élévation persistante et modérée (inférieure à dix fois la normale) des transaminases, on recherchera :
 - Une hépatite virale
 - Une hépatite auto-immune
 - Une cause toxique : prise prolongée de traitements anti-tuberculeux, de Valproate de Sodium, d'antibiotiques (amoxicilline) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (30).
 - Un déficit en alpha-1-antitrypsine, pathologie de transmission autosomique dominante, dont les allèles déficitaires provoquent une maladie du foie par accumulation intra-hépatique d'une protéine anormale dans le réticulum endoplasmique (44).
 - Une maladie cœliaque, pathologie intestinale chronique liée à la présence d'auto-anticorps responsables d'une intolérance au gluten, pour laquelle une élévation modérée des transaminases a été décrite (45).
 - Une migration de calcul biliaire (42).
 - Une nutrition parentérale prolongée (30).
 - Une maladie métabolique (maladie de Gaucher, cytopathie mitochondriale...) (30).

Lorsqu'il existe une perturbation des transaminases, on peut également s'orienter vers différentes étiologies en fonction de l'existence ou non d'une perturbation associée des GGT (30).

- En cas de GGT augmentées, il faudra rechercher différentes causes de cholestase :
 - Le syndrome d'Alagille, maladie autosomique dominante multisystémique due à des défauts dans la voie de signalisation Notch, responsable d'une paucité des voies biliaires (46).
 - Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC) type 3 (40)
 - La mucoviscidose, maladie multisystémique liée à des mutations du gène CFTR codant pour une protéine essentielle à la régulation de la réabsorption transmembranaire du chlorure, responsable d'une altération de la composition de la bile (47).
 - Une lithiase de la voie biliaire principale.

- Une cholangite sclérosante (fibrose des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques) (40).

- En cas de GGT normales, on recherchera :
 - Une étiologie musculaire en réalisant un dosage des CPK (40).
 - Une PFIC 1 ou 2.
 - Un déficit de synthèse des acides biliaires primaire (42).

Lorsqu'il existe une perturbation du taux de bilirubine, on distinguera deux types d'étiologies en fonction de l'augmentation de la bilirubine libre ou conjuguée :

- S'il existe une augmentation de la bilirubine libre, on recherchera
 - Une hémolyse
 - Une maladie de Gilbert ou une maladie de Crigler -Najjar (liées à un défaut de conjugaison de la bilirubine par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 UGT1A1).
 - Chez le nouveau-né, il faut éliminer avant tout un ictère lié au lait maternel ou une hyperbilirubinémie physiologique du fait de la durée de vie plus courte des globules rouges en période néonatale.
- En cas d'augmentation de la bilirubine conjuguée, l'hyperbilirubinémie est toujours pathologique (48). Il peut s'agir :
 - D'une obstruction biliaire.
 - D'une maladie liée à un défaut de recapture hépatocellulaire (syndrome de Rotor ou de Dubin-Johnson).
 - D'une atteinte hépatique d'origine infectieuse, métabolique, systémique, néoplasique ou toxique (48).
 - D'une cholestase néonatale récurrente bénigne, marquée par des épisodes intermittents de cholestase intrahépatique, généralement sans progression vers une atteinte hépatique chronique, à GGT normale (49).
 - D'une atrésie des voies biliaires, cause la plus fréquente de cholestase obstructive néonatale, se manifestant par un ictère persistant dans les premières semaines de vie, et dont la prise en charge chirurgicale est une urgence (50).

Il n'existe pas de seuil d'intensité d'hyperbilirubinémie pour différencier les étiologies.

L'augmentation de l'activité de la phosphatase en lien avec une origine hépatique est principalement due à un défaut d'élimination biliaire de la PAL, par obstruction des voies biliaires intra ou extra-hépatique et s'accompagne également d'une augmentation de la synthèse de PAL par les hépatocytes adjacents aux canalicules biliaires.

Dans la majorité des situations, une augmentation des PAL est liée à une pathologie osseuse associée à une augmentation de l'activité ostéoblastique (23).

7. Recommandations des indications du bilan hépatique

Des recommandations internationales de réalisation de bilans hépatiques chez les enfants et les adultes ont été proposées en 2018 afin de définir les situations cliniques justifiant la réalisation d'un bilan hépatique :

- Symptômes cliniques non spécifiques tels qu'une fatigue, des nausées ou une anorexie persistante
- Douleurs de l'hypochondre droit
- Symptômes cliniques de maladies hépatiques chroniques : ascite, œdèmes, angiomes stellaires, hépatosplénomégalie
- Facteurs de risque de pathologies hépatiques : maladie auto-immune (maladie inflammatoire chronique de l'intestin MICI)
- Consommation de médicaments hépato-toxiques
- Antécédents familiaux de pathologies hépatiques (hémochromatose, maladie de Wilson)
- Hépatite virale dont les manifestations peuvent être banales (fatigue) ou absentes mais présentant des facteurs de risque d'exposition
- Facteurs de risque de développement d'une NAFLD (diabète, obésité)(51)

Parmi les autres motifs de réalisation de bilans hépatiques, on peut citer :

- Ictère
- Prurit
- Maladie métabolique (42)

En pratique, le bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine) est réalisé de manière très fréquente dans le cadre de symptômes cliniques non spécifiques pour lesquels la probabilité d'une maladie hépatique est faible, ou dans le cadre du suivi d'une maladie chronique sans rapport avec une hépatopathie.

Ces patients n'ont, pour la plupart, pas ou peu de symptômes digestifs, et ces bilans réalisés de manière systématique sont souvent responsables de nombreux contrôles biologiques ou de

consultations hospitalières en cas de perturbation du bilan, alors qu'ils ne présentent aucun signe de pathologie hépatique significative (51).

8. Manifestations cliniques en cas d'atteinte hépatique

En cas d'atteinte hépatique, différentes manifestations cliniques sont à rechercher :

- Des signes d'hypertension portale, tels que la présence d'une circulation veineuse collatérale abdominale, d'une ascite ou d'une splénomégalie.
- Des signes d'insuffisance hépatique :
 - Manifestations neurologiques ou encéphalopathie hépatique, se manifestant par des troubles de conscience, un astérisis ou flapping tremor (battements bilatéraux, asynchrones des mains en flexion dorsale), ou encore un fetor hepaticus (odeur particulière de l'haleine).
 - Troubles de l'hémostase : saignements.
 - Signes cutanés : ictère, angiomes stellaires, hippocratisme digital.
- Un débord hépatique, qui est généralement physiologique chez le nouveau-né et le nourrisson. Le bord inférieur du foie se trouve environ trois centimètres en dessous du rebord costal à l'inspiration, sur la ligne médio-claviculaire (52). La palpation d'une hépatomégalie permettra de s'orienter vers différentes étiologies selon la consistance molle ou ferme du foie (53).
- Une hépatalgie.
- Une cholestase, se manifestant par un ictère cutanéomuqueux (54).

9. Tarification du bilan hépatique

La tarification d'analyses de biologie médicale est basée sur la multiplication de la valeur de la lettre clé B par le coefficient de l'analyse ou de l'examen. Cette valeur de lettre clé B est établie à 0,26 euros (€) depuis l'Arrêté du 26 janvier 2023 portant approbation de l'avenant n° 11 à la convention nationale organisant les rapports entre les directeurs de laboratoires privés d'analyses médicales et l'assurance maladie.

Le tarif de réalisation d'un bilan hépatique en France est actuellement de 7,54 euros :

- ASAT : 6B soit 1,56 €
- ALAT : 6B soit 1,56 €
- GGT : 5B soit 1,3 €
- PAL : 6B soit 1,56 €

- Bilirubine : 6B soit 1,56 €

10. Définitions

- Cirrhose : Elle correspond à une hépatopathie chronique conduisant à une inflammation et à une fibrogenèse du foie et entraînant une régénération anarchique sous forme de nodules, qui conduit à un effondrement des structures hépatiques (55).
- Cholestase : Il s'agit d'une diminution de la formation ou de l'écoulement de la bile, associant des signes cliniques (ictère, prurit, amaigrissement, stéatorrhée) et biologiques avec notamment l'augmentation de la bilirubine conjuguée, de la PAL et de la GGT (56).
- Coagulation intravasculaire disséminée : elle correspond à un excès de génération de thrombine et de fibrine dans la circulation. Lors de ce processus, il existe une formation extensive de caillots dans le système vasculaire associée à une propension hémorragique accrue. Le diagnostic d'une CIVD aiguë est posé devant une thrombopénie, une diminution du TP, une augmentation des D-dimères (et des produits de dégradation de la fibrine) et une diminution du taux de fibrinogène plasmatique (57).
- Hémolyse : il s'agit d'une lyse érythrocytaire responsable d'une libération de l'hémoglobine dans la circulation. C'est un processus physiologique, puisque les hématies sont détruites au bout d'une durée de vie d'environ 120 jours. Si le processus s'intensifie, il s'agit d'une hyperhémolyse, qui peut aboutir à une anémie quand l'érythropoïèse n'a pas la capacité de compenser l'hémolyse (58).
- Cytolyse hépatique : processus de destruction progressive des hépatocytes. Elle se manifeste par une augmentation de certaines enzymes synthétisées par le foie, notamment les transaminases. Les causes d'une cytolysse sont nombreuses, notamment les hépatites, virales ou non, la cirrhose et les intoxications hépatiques (59).

11. Objet de l'étude

Les bilans hépatiques aux urgences pédiatriques sont réalisés de manière très fréquente, parfois par excès dans le cadre d'un bilan à titre systématique et leur interprétation ainsi que la prise en charge en cas d'anomalie ne sont pas toujours bien codifiées.

L'objectif de ce travail de thèse est de recueillir de manière rétrospective sur six mois les données relatives aux bilans hépatiques réalisés aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon, ainsi que la prise en charge et le suivi en cas de perturbation du bilan.

Après analyse des résultats, un protocole à destination des urgences pédiatriques sera proposé afin de définir précisément les indications de réalisation du bilan hépatique ainsi que la prise en charge recommandée en cas d'anomalie biologique.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

L'étude que nous avons réalisée est une étude descriptive, rétrospective, qui regroupe l'ensemble des enfants ayant eu un bilan hépatique à la suite d'une consultation aux urgences pédiatriques du CHU de Dijon. L'étude a été réalisée sur une période de six mois.

2. Population étudiée

La population cible de cette étude était l'ensemble des enfants admis aux urgences pédiatriques du CHU de Dijon pour qui un bilan hépatique avait été réalisé au cours de la consultation.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfants de 0 à 18 ans
- Réalisation d'un bilan hépatique au cours de la consultation aux urgences
- Au moins deux paramètres du bilan hépatique réalisés

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Patient déjà hospitalisé
- Bilans hépatiques de contrôle au cours d'une même consultation aux urgences
- Moins de deux paramètres du bilan hépatique
- Absence d'observation médicale

3. Terrain d'étude

L'étude a été réalisée dans le service des Urgences Pédiatriques du CHU de DIJON en Bourgogne-Franche Comté.

4. Protocole général de l'étude

Nous avons recueilli diverses informations telles que les caractéristiques des enfants inclus, le motif de consultation, les signes cliniques associés, les bilans complémentaires réalisés, les diagnostics posés et les prises en charge consécutives, afin de faire un état des lieux des indications de bilans hépatiques aux urgences pédiatriques, des perturbations retrouvées, et de la prise en charge qui en découle.

Nous avons ensuite réalisé un protocole à destination du service des Urgences Pédiatriques du CHU de Dijon qui résume les différentes indications de réalisation des bilans hépatiques et la prise en charge nécessaire en cas de perturbation du bilan hépatique.

5. Recueil des données

La récupération des données s'est faite sur une période de six mois entre le 23 juillet 2022 et le 23 janvier 2023.

Les données brutes des bilans hépatiques ont été extraites sur le logiciel DxCare par le Docteur Emmanuel FLORENTIN (attaché scientifique Pôle de Biologie et Pathologie, Plateforme de Biologie Hospitalo-Universitaire) et ont été anonymisées en utilisant un système de numéro associé à chaque dossier.

6. Paramètres mesurés

A partir de ce recueil, nous avons récupéré les données complémentaires à partir du logiciel DxCare :

- Les caractéristiques des patients : sexe, date de naissance, âge lors de la consultation aux urgences
- La date de consultation aux urgences
- Le motif de consultation
- Les signes cliniques recueillis à l'interrogatoire
- Les données de l'examen clinique digestif
- Les données du bilan hépatique complet : ASAT et ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, bilirubine libre, bilirubine conjuguée

- Les résultats des examens complémentaires (biologiques et radiologiques)
- Les différentes hypothèses diagnostiques
- L'orientation médicale :
 - Absence de suivi,
 - Hospitalisation (unité d'hospitalisation de courte durée UHCD, service de pédiatrie, soins continus/réanimation pédiatrique),
 - Suivi par un médecin traitant ou pédiatre libéral,
 - Suivi par un gastropédiatre (CHU, hôpital périphérique, libéral),
 - Autre type de suivi (autre spécialité)
- La réalisation ou non d'une ordonnance de bilan hépatique de contrôle ainsi que les résultats de ces bilans
- Les examens complémentaires à visée étiologique
- Le diagnostic établi
- La prise en charge

Le recueil a été réalisé sur la période estivale et hivernale afin d'inclure le maximum de pathologies pouvant être influencées par les variations saisonnières.

7. Analyse des données

Les données obtenues ont été saisies dans un tableau sur le logiciel Excel®.

Les variables ont été analysées de manière descriptive.

Les valeurs étaient numérotées de zéro à un pour les variables qualitatives répondant par « oui » ou « non » et de zéro à deux pour les autres variables qualitatives.

Les différents résultats sont présentés en pourcentages.

Les statistiques descriptives étaient présentées sous forme de fréquences pour les variables qualitatives et de moyennes pour les variables quantitatives.

8. Bibliographie

Pour la recherche bibliographique, nous avons utilisé :

- La base de données Pubmed
- Le moteur de recherche Google
- Le logiciel Sudoc (Système Universitaire de Documentation)

RESULTATS

1. Flow chart

Parmi les 706 dossiers extraits entre 23 juillet 2022 et le 23 janvier 2023, 666 dossiers ont été inclus dans l'étude.

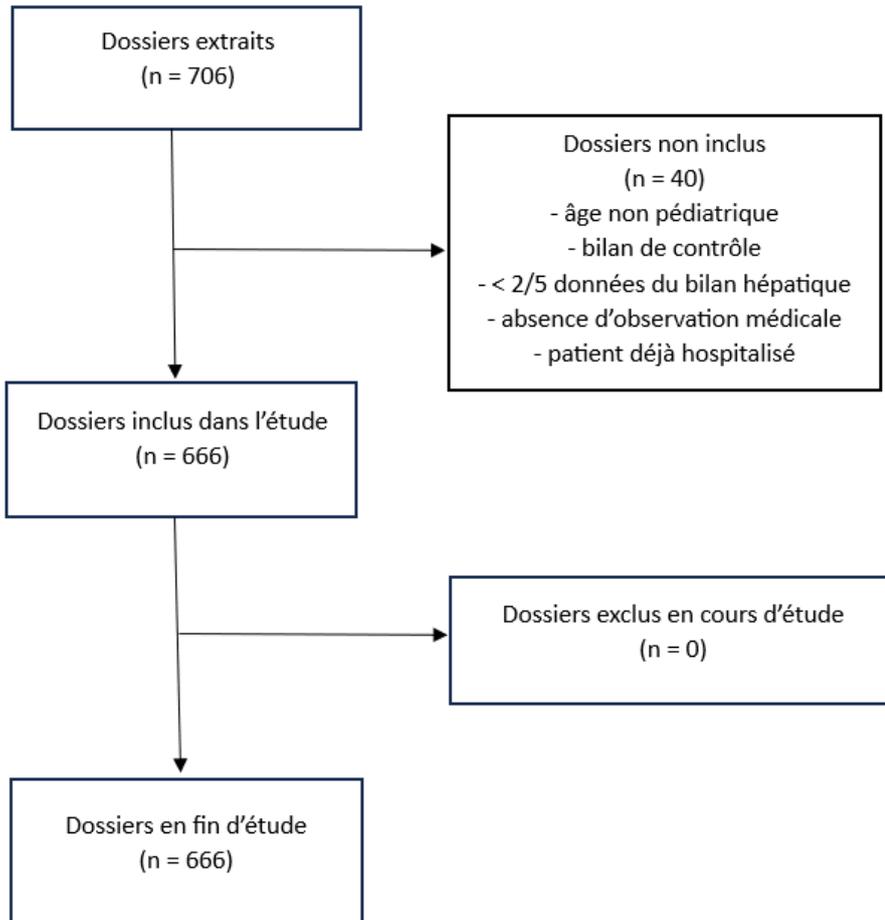


Figure 2 : Flow chart de l'étude (n = 666)

2. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques sociodémographiques des 666 patients inclus dans l'étude sont résumées dans le

Tableau 1 :

Caractéristiques	N	n (%)
PATIENTS	666	
Âge	666	
0 - 27 jours		17 (2)
28 jours - 23 mois		125 (19)
2 ans - 5 ans		144 (22)
6 ans - 12 ans		147 (22)
12 ans - 17 ans		233 (35)
Sexe	666	
Garçon		334 (50)
Fille		332 (50)
Antécédents digestifs	666	
Oui		88 (13)
Non		450 (67)
Donnée manquante		128 (20)
Antécédents non digestifs	666	
Oui		268 (40)
Non		281 (42)
Donnée manquante		117 (18)
ATCD familiaux	666	
Oui		66 (10)
Non		39 (6)
Donnée manquante		561 (84)
Cathéter veineux ombilical en période néonatale	666	
Oui		2 (0,3)
Non		12 (1,8)
Donnée manquante		652 (97,9)
Traitements	666	
Oui		158 (24)
Non		161 (24)
Donnée manquante		347 (52)
Vaccins	666	
A jour		70 (10)
Non à jour		3 (0,4)
Donnée manquante		593 (89)
Alimentation	666	
Orale		649 (97,4)
Entérale		19 (2,8)
Parentérale		1 (0,1)

Tableau 1: Résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude

3. Motif de consultation

Le motif de consultation était unique chez 453 patients et multiple chez 213 patients. Chez 59,6% des patients, on retrouvait au moins un motif de consultation d'ordre digestif, le plus fréquent étant les douleurs abdominales (155 patients soit 23%). Chez 28% des patients (190 patients) qui se présentaient aux urgences, le motif « fièvre » était mentionné. Le motif « IMV » représentait 6% des motifs de consultation (43 patients). Dans 46% des cas, on retrouvait parmi les motifs de consultation un motif de cause non digestive (Figure 3).

Enfin, on retrouvait 216 patients (32%) pour lesquels il n'y avait aucun motif en lien avec une origine digestive.

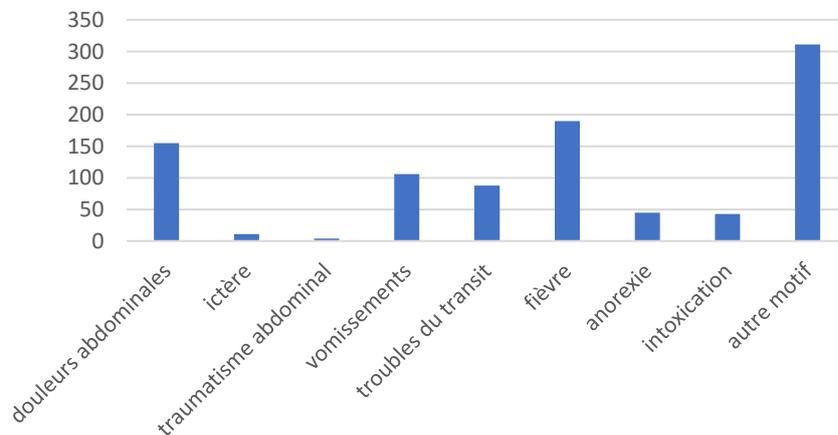


Figure 3 : Motifs de consultation chez les patients ayant bénéficié d'un bilan hépatique

Parmi les motifs de consultation à type de troubles du transit, le motif le plus fréquent était la diarrhée dans 73% des cas (Figure 4).

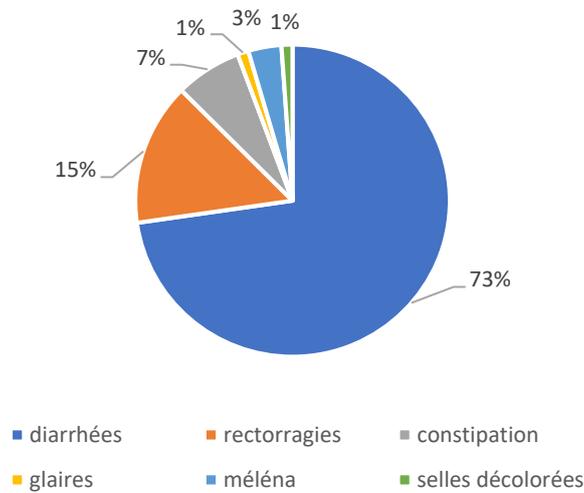


Figure 4 : Types de troubles du transit retrouvés dans les motifs de consultation

4. Interrogatoire

a. Signes généraux

A l'interrogatoire, le signe « fièvre » était présent chez 257 patients (38% des cas), suivi de l'anorexie chez 195 patients (29% des cas) et de l'asthénie chez 177 patients (26% des cas). Les variables sont données en valeurs brutes car les symptômes pouvaient être isolés ou associés (Figure 5).

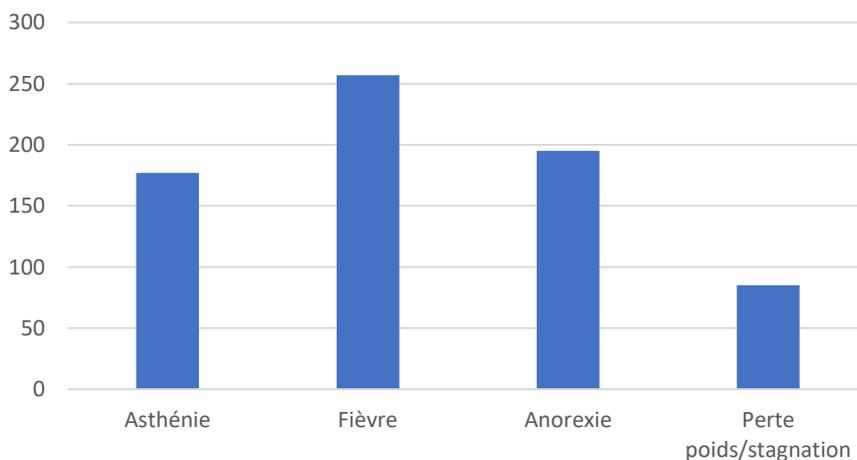


Figure 5 : Signes généraux retrouvés à l'interrogatoire

b. Signes digestifs

Parmi les signes digestifs retrouvés à l'interrogatoire, il s'agissait de nausées chez 206 patients (31% des cas), de vomissements chez 196 patients (29% des cas) et de douleurs abdominales chez 191 patients (29% des cas). Les variables sont données en valeurs brutes car les symptômes pouvaient être isolés ou associés (Figure 6).

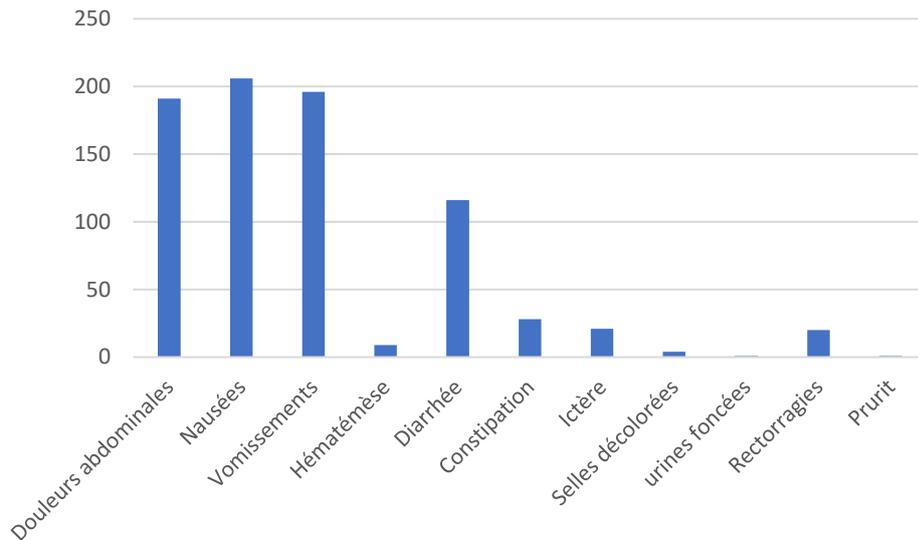


Figure 6 : Symptômes digestifs retrouvés à l'interrogatoire

c. Signes extra-digestifs

Parmi les signes extra-digestifs retrouvés à l'interrogatoire, l'atteinte dermatologique était présente chez 59 patients (8,8% des cas), suivie de l'atteinte pulmonaire chez 19 patients (3% des cas) et de l'atteinte articulaire chez 10 patients (1,5% des cas). L'atteinte ophtalmologique était retrouvée chez 6 patients (0,9% des cas) et l'atteinte musculaire était retrouvée chez 3 patients (0,4% des cas). L'atteinte dermatologique était généralement non spécifique, à type d'éruption d'allure virale ou de purpura.

L'atteinte pulmonaire était représentée par la dyspnée.

L'atteinte articulaire était représentée par les arthralgies, 1 seul cas d'arthrite a été identifié. Les variables sont données en valeurs brutes car les atteintes extra-digestives pouvaient être isolées ou multiples (Figure 7).

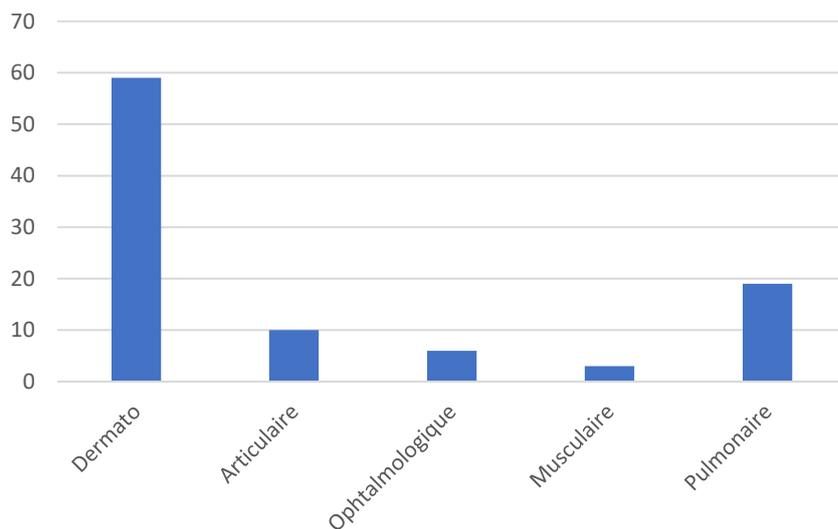


Figure 7 : Signes extra-digestifs retrouvés à l'interrogatoire

5. Examen clinique

Nous n'avons recueilli que les informations en lien avec l'examen clinique abdominal.

Concernant les organomégalies palpées, une hépatomégalie était retrouvée dans 2% des cas (11 patients), elle était absente dans 33% des cas (222 patients) et l'information était manquante dans 65% des cas (433 patients). Il n'y avait qu'un seul patient qui avait présenté des perturbations du bilan hépatique, il s'agissait d'une décompensation cardiaque et hépatique dans un contexte d'hypertension artérielle pulmonaire d'étiologie indéterminée.

Concernant la splénomégalie, celle-ci était retrouvée dans 2% des cas (12 patients), absente dans 33% des cas (217 patients) et l'information n'était pas retrouvée dans 65% des cas (437 patients).

Lorsqu'il existait une douleur abdominale (25% des cas soit 169 patients), celle-ci était localisée uniquement en hypochondre droit dans 4% des cas (sept patients) et uniquement dans un autre quadrant abdominal dans 88% des cas (149 patients) ; il existait une localisation mixte comprenant l'hypochondre droit et au moins un autre quadrant abdominal dans 8% des cas (13 patients).

Concernant les autres signes digestifs, parmi les enfants chez qui une douleur abdominale était retrouvée, 17 enfants présentaient une défense (10%) et 8 enfants présentaient une contracture abdominale (5%). Un patient présentait un tableau d'ascite et un enfant présentait des œdèmes. Aucun cas de téléangiectasies, de circulation collatérale ou de reflux hépato-jugulaire n'a été rapporté.

6. Examens complémentaires

a. Bilan hépatique

Il existait une cytololyse dans 16% des cas (n = 109).

- **Pour le dosage des ASAT**, 96 patients présentaient un taux élevé par rapport aux normes du laboratoire (soit 14,4 %), dont :
 - 92 avaient une valeur supérieure à une fois la normale et inférieure à cinq fois la normale (13,8%)
 - Deux étaient supérieurs à cinq fois la normale et inférieurs à 10 fois la normale (0,3%)
 - Deux étaient supérieurs à 10 fois la normale (0,3%).

Il y avait 529 bilans normaux (79,4 %), 36 hémolysés (5,4 %), et le dosage n'avait pas été réalisé chez 5 patients (0,7 %) (Figure 8).

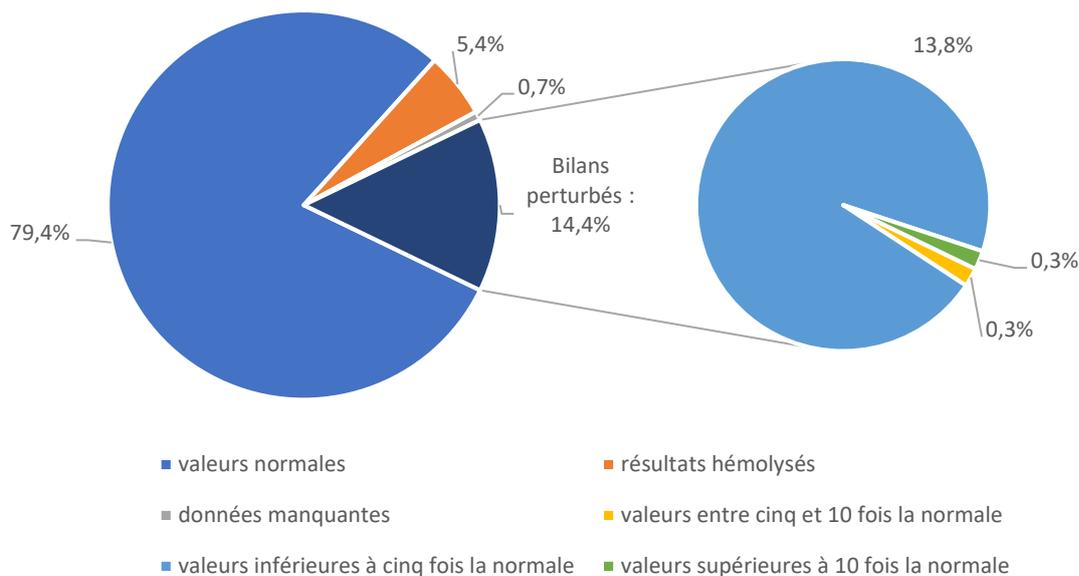


Figure 8 : Résultats du dosage des ASAT

- **Pour le dosage des ALAT**, 58 patients avaient un taux au-dessus des normes du laboratoire (8,7 %), dont :
 - 52 étaient supérieurs à une fois la normale et inférieurs à cinq fois la normale (7,8%)
 - Quatre étaient supérieurs à cinq fois la normale (0,6%)
 - Deux étaient supérieurs à dix fois la normale (0,3%).

Il y avait 568 bilans normaux (85%), 36 hémolysés (5,4%), et le dosage n'avait pas été réalisé chez quatre patients (0,6%) (Figure 9).

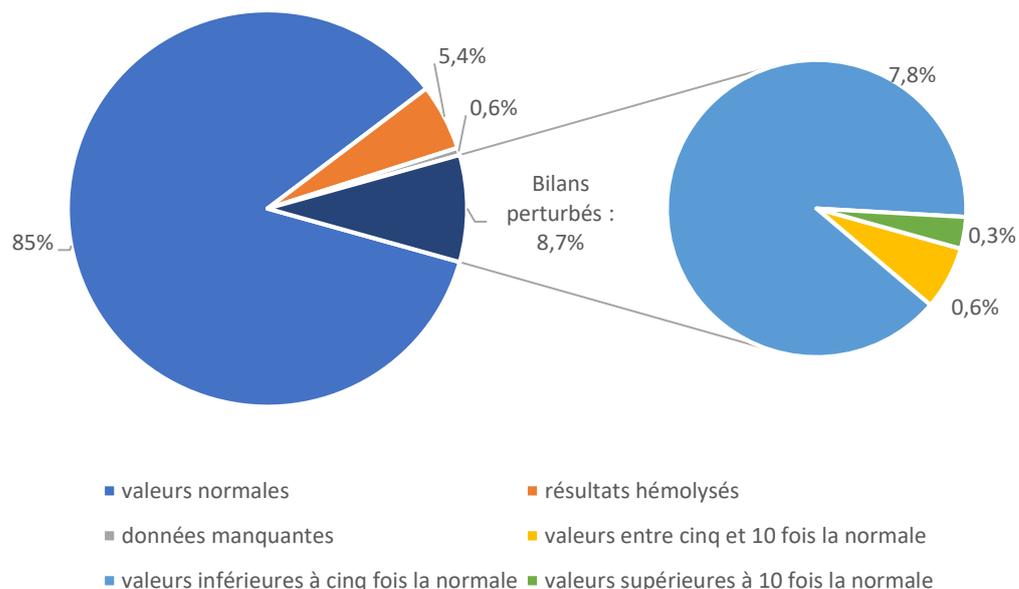


Figure 9 : Résultats du dosage des ALAT

- **Concernant le dosage des GGT**, les valeurs étaient augmentées chez 34 patients (5%), normales chez 601 patients (90 %), hémolysées chez 3 patients (0,4%). Ce dosage était non réalisé chez 28 patients (4,2 %).
- **Les valeurs de PAL** étaient augmentées chez 24 patients (3,6%), normales chez 613 patients (92%), hémolysées chez un patient (0,1%). Ce dosage était non réalisé chez 28 patients (4,2 %). Un patient présentait une PAL augmentée à 8,7 fois la normale sans autre perturbation du bilan hépatique, il s'agissait s'une hyperphosphatasie.
- **Concernant le dosage de la bilirubine** (bilirubine totale, conjuguée et libre) :

Pour la bilirubine totale, les valeurs étaient normales chez 533 patients (80 %), augmentées chez 102 patients (15,3%), hémolysées chez 3 patients (0,4%). Ce dosage était non réalisé chez 28 patients (4,2 %).

Concernant les patients ayant une bilirubine totale augmentée (n = 102) :

- o La bilirubine conjuguée était augmentée par rapport aux normes du laboratoire (supérieure à 3 $\mu\text{mol/L}$) pour 72 patients (70 %), le dosage n'avait pas été réalisé chez 28 patients (27 %).
- o La bilirubine libre était augmentée par rapport aux normes du laboratoire (supérieure à 14 $\mu\text{mol/L}$) pour 66 patients (65 %), le dosage n'avait pas été réalisé chez 28 patients (27 %).

- Lorsque la bilirubine totale était augmentée, la situation majoritaire était une hyperbilirubinémie à prédominance libre (n = 63, soit 62 %), correspondant à une proportion de bilirubine libre supérieure à 75% de la bilirubine totale.

Il y a eu deux cas de cholestase ictérique, il s'agissait d'une atrésie des voies biliaires et d'une mononucléose infectieuse.

➤ Perturbations du bilan hépatique et douleur en hypochondre droit

Parmi les 20 patients présentant une douleur de l'hypochondre droit, 12 patients ne présentaient pas de perturbation du bilan hépatique (60%), sept patients avaient des transaminases augmentées à moins de cinq fois la normale (35%) et un patient présentait un bilan hépatique perturbé avec des transaminases augmentées à plus de dix fois la normale et une bilirubine (libre et totale) augmentées) à plus de 20 fois la normale (5%).

➤ Patients présentant une cytolysse supérieure à cinq fois la normale

Quatre cas de cytolysse supérieure à cinq fois la normale ont été relevés. Il s'agissait de :

- Atrésie des voies biliaires (ALAT à cinq fois la normale), chez un nouveau-né consultant pour un ictère persistant associé à une décoloration des selles. Le bilan hépatique retrouvait également une cholestase avec une bilirubine conjuguée à 47 fois la normale, sans insuffisance hépato-cellulaire associée. Le patient a bénéficié d'un transfert dans un centre de référence (Hôpital Kremlin-Bicêtre) pour prise en charge chirurgicale (hépato-porto-entérostomie).
- Mononucléose infectieuse (ALAT à huit fois la normale sans perturbation du bilan de coagulation) chez un patient consultant pour une fièvre et des douleurs abdominales. Le contrôle du bilan hépatique a été réalisé en externe, nous n'avons pas obtenu les résultats du contrôle biologique.
- Maladie de Kawasaki (ALAT à neuf fois la normale sans perturbation du bilan d'hémostase) chez un patient consultant pour éruption cutanée et une altération de l'état général. Ce patient a bénéficié de cures d'immunoglobulines et d'un traitement par corticoïdes, le bilan hépatique s'est normalisé au cours du séjour.
- Crise vaso-occlusive abdominale chez un patient drépanocytaire. L'examen clinique retrouvait une douleur épigastrique isolée. Le bilan biologique montrait une cytolysse hépatique avec des ASAT à sept fois la normale et des ALAT à trois fois la normale, sans perturbation du bilan de coagulation. L'échographie abdominale était normale. Le bilan n'avait pas été contrôlé à titre systématique au cours de l'hospitalisation mais il s'est normalisé sur un bilan réalisé à distance.

➤ Patients présentant une cytolysse supérieure à 10 fois la normale

Il y avait trois patients qui présentaient une cytolysse supérieure à 10 fois la normale. Il s'agissait de :

- Lithiase vésiculaire chez un patient consultant pour des douleurs abdominales et un ictère dans un contexte de sphérocytose héréditaire, avec des ASAT à 11 fois la normale et des ALAT à 6,5 fois la normale, sans perturbation du bilan de coagulation, ayant nécessité une hospitalisation en service de pédiatrie avec évaluation gastropédiatrique. Le bilan s'est spontanément normalisé au cours du séjour.
- Décompensation cardiaque droite sur hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) d'étiologie inconnue chez un patient consultant initialement pour une dyspnée et des douleurs abdominales. Il présentait des ASAT à 22 fois la normale et des ALAT à 29 fois la normale, avec un TP à 34%. Ce patient a nécessité une hospitalisation en service de réanimation pédiatrique et les bilans biologiques de contrôle ont mis en évidence une défaillance hépatique (TP effondré à 30%). Ce patient a ensuite été transféré dans un centre de référence (Hôpital Necker à Paris) pour la prise en charge de son insuffisance cardiaque et hépatique, avec mise en place d'un traitement médicamenteux pour son HTAP. Le bilan hépatique s'est progressivement normalisé et il a ensuite bénéficié d'un suivi rapproché en centre de référence.
- Hépatite supposée virale (absence de virus identifié) chez un patient obèse consultant initialement pour une fièvre associée à des troubles de conscience. Les ASAT et les ALAT étaient augmentées respectivement à 8 et 15 fois la normale, sans perturbation du bilan de coagulation. Une échographie abdominale avait été réalisée, retrouvant une hépatomégalie ainsi qu'une stéatose en contexte d'obésité. Le patient a bénéficié d'un suivi auprès d'un gastropédiatre au CHU, le bilan hépatique s'est secondairement normalisé, en faveur d'une origine virale de la cytolysse.

➤ Cytolysse et cholestase associées

Parmi les patients présentant une cytolysse hépatique (n = 109), 35 patients avaient une cholestase associée (32%), dont 11 présentaient seulement des GGT augmentés (32%) et 12 patients avec uniquement une bilirubine conjuguée augmentée (34%). Douze patients présentaient une augmentation conjointe des GGT et de la bilirubine conjuguée (34%). Parmi ces patients, on retrouvait entre autres des diagnostics de lithiase vésiculaire, d'atrésie des voies biliaires et d'hépatite virale. Tous les patients qui présentaient une cytolysse supérieure à cinq fois la normale (n = 7) avaient également une cholestase importante associée.

b. Bilans biologiques complémentaires

- Albumine, CPK et lipase

Le dosage de l'albumine était considéré comme anormal lorsqu'il était inférieur à 37 g/L. Parmi les dosages d'albumine réalisés (80 soit 12% des bilans), 55 étaient considérés normaux (soit 69% des dosages d'albumine). Parmi les situations d'hypoalbuminémie (n = 25 soit 31%), il y avait un patient qui présentait une cytolyse avec des ALAT à neuf fois la normale, il s'agissait d'une maladie de Kawasaki.

Le dosage des CPK a été réalisé chez 38 patients (5,7% des patients) et était normal chez 23 patients (3,4%). Parmi les résultats anormaux (n = 15 soit 39% des dosages de CPK), il y avait trois situations de myosites virales, pour lesquelles il existait une cytolyse modérée.

Le dosage de la lipase a été réalisé chez 84 patients (12,6% des patients). Il était normal chez 74 patients (11%). Les 10 dosages de lipase anormaux ont été décrits selon leur valeur inférieure ou supérieure à trois fois la normale. Chez huit patients, cette valeur était inférieure à trois fois la normale et chez deux patients elle était supérieure à trois fois la normale. Le diagnostic de pancréatite n'a pas été établi chez les deux patients présentant une lipase supérieure à trois fois la normale. Un contrôle biologique a été réalisé chez un seul patient (contrôle de la lipase normal). Les deux patients ne présentaient pas de cytolyse hépatique associée.

- Numération formule sanguine

Concernant les perturbations de la numération formule sanguine (301 bilans perturbés soit 45% des bilans), on a retrouvé :

- 165 patients présentant une anémie
- 32 patients présentant une thrombopénie
- 119 patients présentant une hyperleucocytose
- 74 patients présentant une thrombocytose

- Sérologies virales

Les valeurs des sérologies virales (EBV, CMV, VHB, VHC) ont été représentées dans la Figure 10 selon l'existence d'une immunité récente, ancienne, l'absence d'immunité et l'absence de réalisation de l'examen.

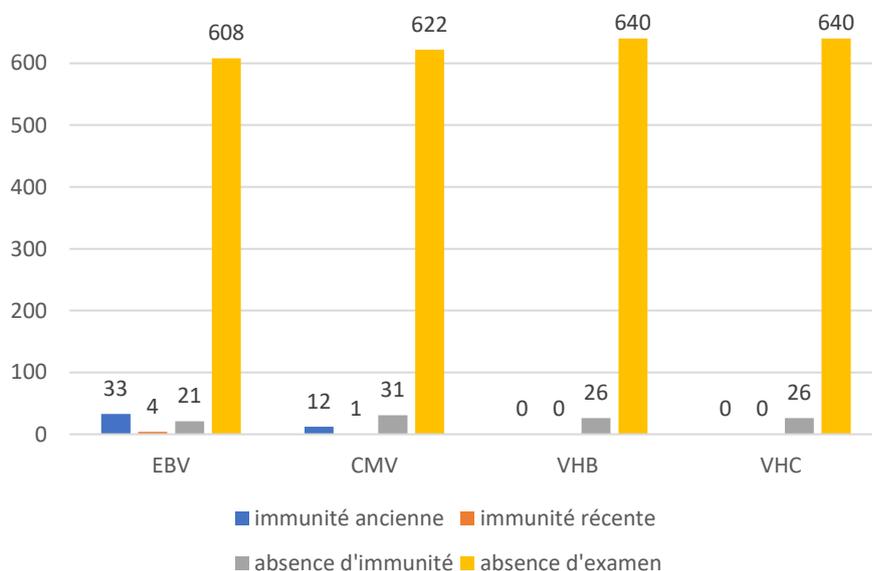


Figure 10 : Valeurs des sérologies virales EBV, CMV, VHB, VHC

Parmi les quatre patients présentant une immunisation récente à l'EBV, trois patients présentaient une cytolysé hépatique dont un patient présentait une cytolysé supérieure à cinq fois la normale.

Chez le patient présentant une immunisation récente au CMV, on retrouvait également une cytolysé hépatique associée.

- Bilan d'hémostase

Le bilan d'hémostase était considéré comme anormal lorsque les valeurs étaient inférieures à 70%.

Ces valeurs étaient anormales :

- Chez 17 patients sur 213 (453 dosages non réalisés) pour le TP (soit 8% de ces patients)
- Chez 3 patients sur 52 (614 dosages non réalisés) pour le facteur II (soit 6% de ces patients)
- Chez 0 patient sur 54 (612 dosages non réalisés) pour le facteur V (soit 0% de ces patients)
- Chez 6 patients sur 51 (615 dosages non réalisés) pour le facteur VII (soit 12% de ces patients)
- Chez un patient sur six (660 dosages non réalisés) pour le facteur IX (soit 16% de ces patients)

- Chez deux patients sur trois (662 dosages non réalisés) pour le facteur X (soit 66% de ces patients)

Chez les patients avec un TP diminué, il y avait une cytolysse associée pour cinq patients :

- Défaillance cardiaque droite et insuffisance hépato-cellulaire avec un TP effondré à 34%. Ce patient a bénéficié d'une injection de vitamine K.
- Lithiase vésiculaire avec un TP à 44%, non contrôlé chez un patient drépanocytaire dont le facteur VII était également abaissé
- Pyélonéphrite aiguë avec un TP à 49%, non contrôlé
- Maladie de Kawasaki avec un TP à 59%, contrôlé normal
- Maladie de Crohn avec un TP à 57%, contrôlé normal

Pour les 12 autres patients il n'y avait pas de cytolysse, les diagnostics retrouvés étaient :

- Déficit en facteur VII (TP à 46% contrôlé normal)
- Cellulite cervico-faciale (TP à 49%, contrôlé normal)
- Fracture de l'humérus (TP à 67%, non contrôlé)
- Virose respiratoire (TP à 49% et facteur VII à 23%, contrôlés normaux)
- Troubles de coagulations acquis (probable intoxication aux AVK)
- IMV au paracétamol (TP à 68%, contrôlé normal)
- Péritonite appendiculaire (TP à 69% non contrôlé)
- Cavernome porte (TP à 58%, prise en charge en centre de référence)
- Angine virale (TP à 65%, non contrôlé)
- Appendicite (TP à 67%, non contrôlé)
- Gastro-entérite aiguë (TP à 65%, non contrôlé)
- Salmonellose (TP à 63% et facteur VII à 47%, non contrôlés)

- Paracétamolémie

Enfin, le dosage de la paracétamolémie a été réalisé chez 38 patients et était anormal chez six patients (0,09% des patients). Dans les situations où la paracétamolémie était augmentée, celle-ci n'était jamais associée à une cytolysse hépatique ni à une perturbation du bilan d'hémostase.

c. Examens d'imagerie

Concernant les examens d'imagerie réalisés, 91 échographies abdominales ont été réalisées, dont 35 étaient considérées normales et 56 anormales.

Parmi les anomalies, nous avons retrouvé une hépatomégalie, une stéatose hépatique, trois lithiases vésiculaires, une absence de visualisation des voies biliaires, une dilatation des voies biliaires, deux colites et 49 autres anomalies digestives non spécifiques.

Nous avons également constaté la réalisation de 11 scanners abdominaux, dont huit étaient anormaux (cinq en lien avec une anomalie du tube digestif, deux en lien avec une néphropathie et un retrouvant une anomalie hépatique, il s'agissait d'un cavernome porte).

2. Orientation du patient

Parmi les patients présentant une cytolysé inférieure à cinq fois la normale (n = 102), on retrouvait dans 5% des cas un retour à domicile avec suivi préconisé auprès d'un médecin hors du CHU (n = 5, pédiatre ou médecin traitant MT), dans 25% des cas (n = 26) on retrouvait un retour à domicile sans aucune orientation médicale.

Dans 62% des cas (n = 63) une hospitalisation était préconisée, dont :

- 40% en service conventionnel de pédiatrie (n = 39)
- 10% en réanimation (n = 11)
- 13% en UHCD (n = 13)

Un suivi gastropédiatrique au CHU était préconisé pour un patient (1%), il s'agissait d'un enfant suivi dans le cadre d'une dénutrition profonde.

Dans 6% des cas (n = 7), une réévaluation par un autre spécialiste était préconisée (figure 11).

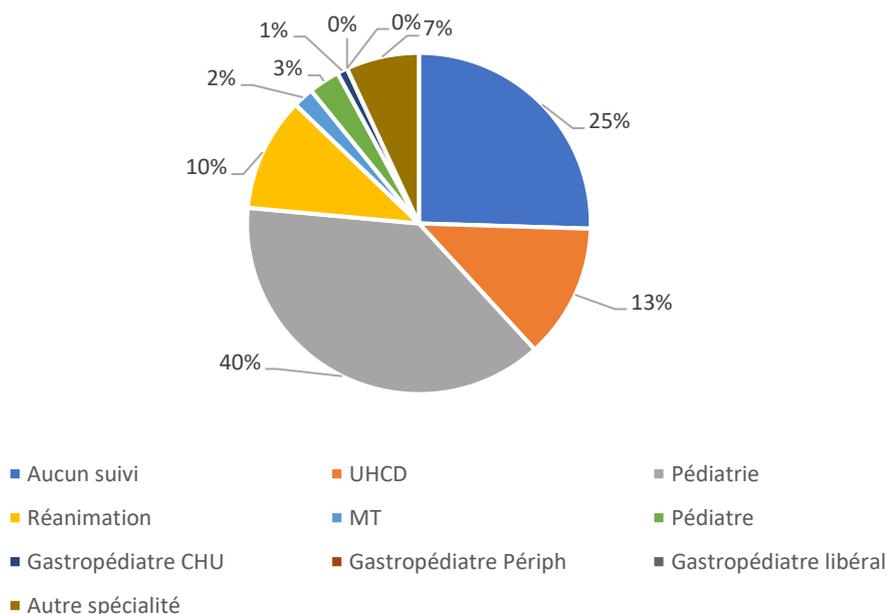


Figure 11 : Orientation médicale des patients présentant une cytolysé hépatique inférieure à cinq fois la normale

Chez les patients présentant une cytolysé hépatique au moins supérieure à cinq fois la normale (n = 7), cinq patients (soit 71% des patients) ont été hospitalisés en service de pédiatrie (lithiasé vésiculaire, atrésie des voies biliaires, mononucléose, syndrome de Kawasaki, crise vaso-occlusive), un patient (soit 14,5% des patients) a été hospitalisé en réanimation (décompensation cardiaque et hépatique) et un patient (soit 14,5% des patients) a été orienté en consultation gastropédiatrique au CHU (hépatite virale).

7. Contrôle du bilan hépatique

Parmi les bilans hépatiques anormaux lors de la consultation aux urgences (202 bilans hépatiques perturbés), 135 bilans n'ont pas été contrôlés (67% des bilans), et 67 bilans ont été contrôlés (33% des bilans). Concernant les bilans contrôlés au CHU (n = 61) :

- 24 étaient normalisés (12%)
- 28 étaient en cours de normalisation (14%)
- Neuf étaient en aggravation (4%) (Figure 9).

Il y a eu six bilans contrôlés en externe (3% des bilans), nous n'avons pas obtenu les résultats pour la totalité d'entre eux (Figure 12).

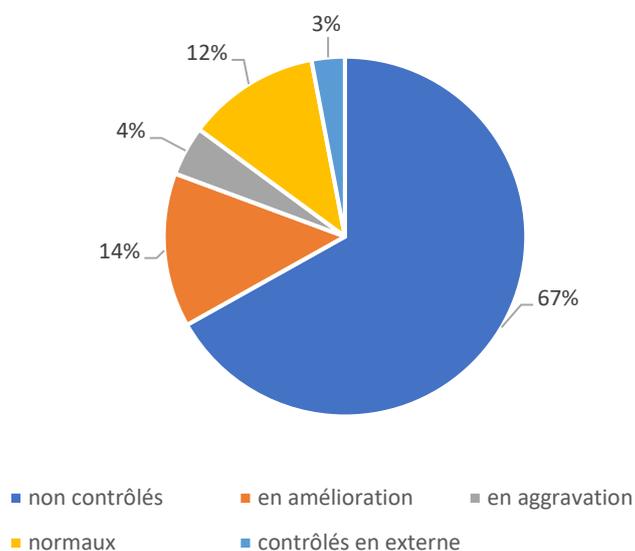


Figure 12 : Contrôle des bilans hépatiques perturbés

Concernant les bilans biologiques perturbés avec une cytolysé inférieure à cinq fois la normale (n = 102), 75 bilans n'avaient pas été contrôlés (74% des bilans).

Parmi les 27 bilans contrôlés (26% des bilans) :

- 3 bilans s'étaient normalisés (11% des bilans)
- 14 bilans étaient en amélioration (52% des bilans)

- 7 bilans étaient en aggravation (26% des bilans)
- 3 bilans avaient été contrôlés en externe, dont nous n'avons pas obtenu les résultats (11% des bilans)

Concernant les neuf bilans en aggravation, il s'agissait de :

- Patient consultant pour une cholestase et une cytolyse (ASAT et ALAT à 1,5N, bilirubine conjuguée à 26 $\mu\text{mol/L}$). Une échographie abdominale avait été réalisée, retrouvant une lithiase du confluent de la voie biliaire principale et du canal cystique ayant nécessité une hospitalisation en pédiatrie, sans indication de cholécystectomie. Le patient a bénéficié d'un suivi gastropédiatrique au CHU, avec contrôle du bilan biologique qui s'est secondairement normalisé.
- Patient consultant pour une fièvre. Au bilan, on retrouvait une cytolyse modérée (ASAT 2,5N et ALAT 1,3N). Le patient a nécessité une hospitalisation en réanimation pour choc septique sur probable encéphalite. Au contrôle du bilan biologique, il existait une insuffisance hépatocellulaire avec un TP à 39% et un facteur V à 58% (ayant nécessité une supplémentation par vitamine K) ainsi qu'une majoration de la cytolyse, qui s'est normalisée secondairement.
- Patient consultant pour une intoxication médicamenteuse volontaire au paracétamol avec une cytolyse non significative et l'absence de trouble de coagulation, ayant nécessité une hospitalisation en UHCD. On a constaté l'aggravation secondaire de la cytolyse, qui s'est spontanément normalisée sur les bilans de contrôle.
- Patient consultant pour une anomalie du bilan biologique (pancytopenie) et découverte d'une cytolyse modérée (ASAT 3N et ALAT 1,1N). Ce patient a bénéficié d'une hospitalisation en hématologie dans le cadre d'un diagnostic de leucémie aiguë. Les bilans de contrôle ont montré une aggravation transitoire puis une normalisation du bilan hépatique.
- Patient consultant pour une diarrhée, le diagnostic retrouvé était un syndrome hémolytique et urémique, avec une cytolyse modérée associée (ASAT 2,1N et ALAT normaux). Il a bénéficié d'une hospitalisation initiale en pédiatrie, et devant la majoration de l'hémolyse (et de la cytolyse), d'un transfert en réanimation. Le bilan hépatique s'est progressivement normalisé au cours de la prise en charge.
- Patient consultant dans le cadre d'un malaise avec éruption cutanée. Le bilan biologique retrouvait une cholestase, l'échographie abdominale était normale, et l'enfant a bénéficié d'une hospitalisation en pédiatrie. Il existait une majoration initiale de la cytolyse puis celle-ci s'est secondairement normalisée. Le diagnostic retenu était celui d'éruption d'origine allergique. Il n'y a pas eu d'exploration complémentaire.
- Patient consultant pour une fièvre et une toux. Le bilan biologique retrouvait des ASAT à 3,8N et des CPK augmentés. Le diagnostic retenu était celui de myosite virale, pour laquelle il existait

une majoration initiale de la cytolyse (hospitalisation en UHCD), contrôlée normale lors d'un bilan réalisé en externe.

- Patient consultant pour une CVO, le bilan biologique retrouvait une cytolyse et une cholestase, avec majoration initiale de l'hémolyse (et de la cytolyse hépatique). Le patient a été hospitalisé en service d'hématologie, les bilans de contrôle montraient une normalisation progressive du bilan hépatique.
- Patient consultant pour des troubles de la vigilance, il s'agissait d'une IMV au paracétamol, sans cytolyse significative initiale puis celle-ci s'est transitoirement majorée. Le patient a bénéficié d'une hospitalisation en réanimation devant des troubles de coagulation associés, et le bilan biologique s'est secondairement normalisé.

8. Diagnostics établis

Les diagnostics établis chez les patients ayant un bilan hépatique perturbé (n= 202) ont été classés en 16 catégories (Figure 13).

Les étiologies les plus fréquentes étaient gastro-nutritionnelles (n = 62 soit 30%), infectieuses (n = 53 soit 26%) et neurologiques (n = 22 soit 11%).

Parmi les étiologies infectieuses (autres que digestives), on retrouvait majoritairement des viroses respiratoires (n = 38 soit 32% des bilans hépatiques perturbés et 35% des cytolyses modérées).

Parmi les étiologies gastro-nutritionnelles, on retrouvait majoritairement les gastro-entérites aiguës et les douleurs abdominales fonctionnelles.

Parmi les étiologies neurologiques, on retrouvait majoritairement les malaises et les convulsions.

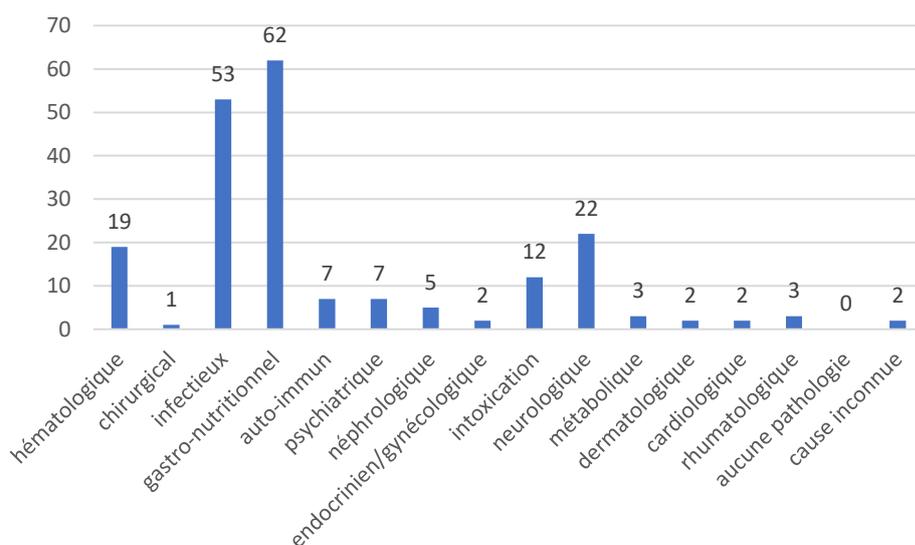


Figure 13 : Diagnostics cliniques des patients ayant un bilan hépatique perturbé aux urgences

Chez les patients présentant un bilan hépatique normal (n = 464), les diagnostics principalement retrouvés étaient d'origine infectieuse (n = 165 soit 35% des bilans hépatiques normaux) et gastro-nutritionnelle (n = 135 soit 29% des bilans hépatiques normaux) (Figure 14).

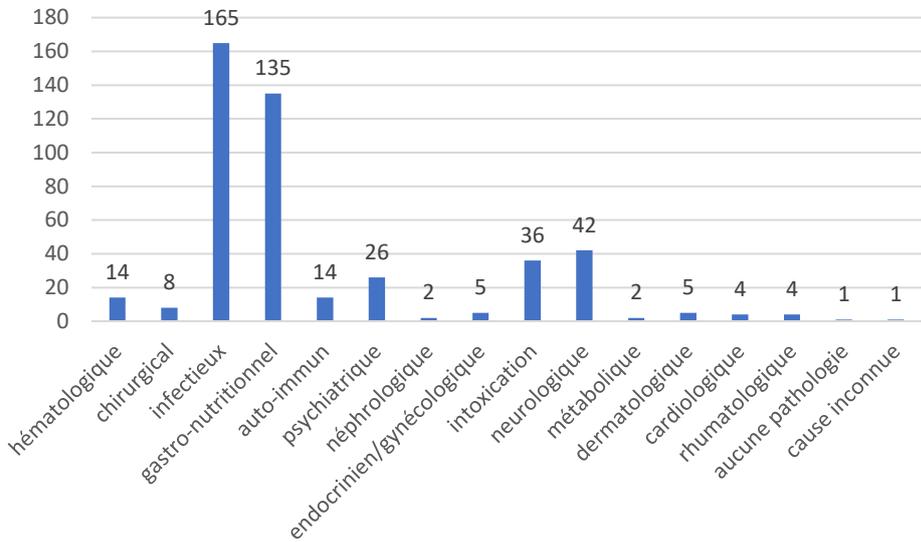


Figure 14 : Diagnostics cliniques des patients ayant un bilan hépatique normal aux urgences

9. Prise en charge

La prise en charge était médicamenteuse chez 551 patients (83% des cas), chirurgicale chez 34 patients (5% des cas) et absente chez 83 patients (12% des cas) (Figure 15).

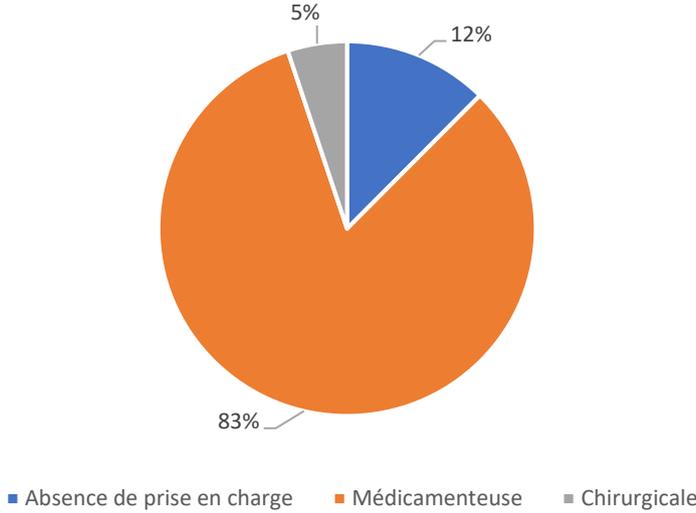


Figure 15 : Prise en charge finale

DISCUSSION

La réalisation de ce travail de thèse a permis de recueillir sur six mois les bilans hépatiques réalisés aux urgences pédiatriques du CHU de Dijon, les contextes cliniques, les prises en charge, les diagnostics, ainsi que les suivis proposés. Nous avons secondairement établi un protocole à destination des Urgences Pédiatriques du CHU de Dijon afin de rappeler les indications de réalisation du bilan hépatique et de proposer les prises en charge adaptées en cas de perturbation.

1. Indications du bilan hépatique

Nous avons pu constater que dans plus de 60% des cas répertoriés dans notre étude (n = 450, soit 68% des patients), le motif de consultation était en accord avec les recommandations de 2018 justifiant la réalisation d'un bilan hépatique (51). Cependant, dans 32% des cas, les bilans réalisés n'avaient aucun lien avec un motif justifiant leur réalisation, ce qui pose la question de la réalisation excessive des bilans hépatiques aux urgences. En effet, 216 bilans hépatiques ont été réalisés en dehors de ces recommandations, à titre systématique. Parmi les motifs de consultation les plus fréquents réalisés aux urgences au cours de la période de recueil et ne rentrant pas dans les recommandations de bilan hépatique, nous pouvons citer : les diarrhées aiguës (n = 60), les détresses respiratoires (n = 29), les malaises simples (n = 27).

Nous avons également constaté que parmi les patients ayant consulté pour des douleurs abdominales sans autre critère de bilan hépatique, il y avait 162 patients qui présentaient une douleur située dans un autre quadrant abdominal que l'hypochondre droit, donc n'entrant pas dans les critères de bilan hépatique.

Cette constatation est concordante avec les données de la littérature, notamment avec l'étude BALLETS (Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies) qui démontre que dans de nombreux cas, les bilans hépatiques sont prescrits en réponse à des symptômes non spécifiques pour lesquels le lien potentiel entre les symptômes et la probabilité d'une maladie du foie est faible, ou sont prescrits sans rapport avec le motif de consultation (60).

De plus, nous avons pu constater que l'ensemble des patients pour qui un bilan hépatique réalisé aux urgences était significativement perturbé (avec une cytolyse au moins supérieure à cinq fois la normale) était dans les critères d'indication de bilan hépatique retrouvés dans la littérature (fièvre prolongée, ictère, vomissements persistants). A l'inverse, la totalité des patients pour qui un bilan hépatique avait été réalisé alors que le motif de consultation ne le justifiait pas, présentait un bilan hépatique normal ou modérément perturbé, c'est-à-dire avec une cytolyse inférieure à cinq fois la

normale. Parmi ces bilans modérément perturbés, seulement 20 ont été contrôlés (9% des bilans) et aucun de ces patients n'a bénéficié d'un suivi spécialisé.

Cela prouve donc que le bon suivi des recommandations de bilan hépatique permet de déceler les cas de bilans hépatiques significativement perturbés et donc les situations à risque.

D'autre part, nous pouvons souligner que 5 % des bilans hépatiques étaient hémolysés et n'ont pas été contrôlés afin d'obtenir un résultat fiable, ceci apporte donc une preuve supplémentaire que ces bilans sont parfois demandés de façon systématique sans avoir de suspicion d'une atteinte hépatique, le médecin prescripteur estimant secondairement pouvoir s'en passer.

L'ensemble de ces observations nous confirme l'intérêt à restreindre les indications de bilan hépatique aux recommandations précédemment décrites. En effet, en suivant ces recommandations, nous aurions pu éviter la réalisation inutile d'un grand nombre de bilans hépatiques pour lesquels nous n'avons abouti à aucune prise en charge spécifique malgré le fait d'avoir obtenu des bilans modérément perturbés.

La réalisation excessive des bilans hépatiques sans indication adaptée soulève également la problématique du coût des bilans biologiques aux urgences. En effet, le respect des recommandations d'indications du bilan hépatique aux urgences permettrait d'obtenir un gain financier non négligeable pour l'hôpital. Sur la période de recueil des données de notre étude, 706 bilans hépatiques ont été réalisés aux urgences pédiatriques, ce qui représente un coût d'environ 5300 €. Or, sur l'ensemble des bilans hépatiques réalisés, 216 bilans avaient été réalisés en dehors des recommandations, ce qui correspond à un coût d'environ 2200 € et représente donc une perte financière qui pourrait être évitée.

2. Perturbations du bilan hépatique

a. Perturbations d'origine non hépatique

Parmi les perturbations du bilan hépatique d'origine non hépatique, nous avons retrouvé trois situations de myosites virales, pour lesquelles il existait une cytolyse modérée, et une situation de défaillance cardiaque droite associée à une cytolyse importante. Nous n'avons pas objectivé de cytolyse associée à une hémolyse.

Ces constatations sont en accord avec les données de la littérature. En effet, en cas de cytolyse, il est nécessaire d'éliminer une cause non hépatique (61,62), et en cas d'insuffisance cardiaque cette

cytolysse peut être très élevée, voire supérieure à 20 fois la normale (63), comme nous avons pu le voir pour notre patient.

Nous recommandons dans notre protocole de rechercher les causes d'origine non hépatique avant de poursuivre les explorations en cas d'anomalie du bilan hépatique : en cas d'augmentation isolée des ASAT et ALAT et selon le contexte clinique, il faudra rechercher une cause musculaire (dosage des CPK), une cause cardiaque (dosage de la troponine et des N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NTpro-BNP)) ou une hémolyse.

b. Cytolyses

○ Cytolyses modérées

Il est possible de s'orienter vers différentes étiologies selon l'intensité de la perturbation du bilan hépatique, notamment les valeurs d'ASAT et d'ALAT (supérieures ou inférieures à dix fois la normale) comme le décrivent les données de la littérature (30,40–45). Dans notre étude, lorsqu'une cytolysse était présente, la situation majoritairement retrouvée était une élévation des transaminases inférieure à cinq fois la normale (92 patients sur 96 pour les ASAT et 52 patients sur 58 pour les ALAT), avec notamment des valeurs faiblement perturbées, c'est-à-dire inférieures ou égales à deux fois la normale.

Ce nombre important de cytolyses modérées s'explique par une grande proportion de viroses respiratoires et/ou digestives diagnostiquées (n = 38 soit 35% des bilans hépatiques avec une cytolysse modérée). Ces constatations sont en accord avec les données de la littérature, en effet il est fréquent de retrouver une cytolysse modérée en cas d'infection virale d'origine digestive ou respiratoire (31,34).

○ Contrôle/suivi des cytolyses modérées

Dans notre étude, nous avons constaté que dans 74% des cas, le bilan hépatique n'était pas contrôlé en cas de cytolysse inférieure à cinq fois la normale (75 bilans sur 102).

Nous avons également pu observer que parmi les sept patients ayant présenté une cytolysse supérieure à cinq fois la normale, un patient n'avait pas eu de contrôle du bilan hépatique au décours de sa prise en charge.

Or, les patients dont les tests sanguins hépatiques sont anormaux doivent tous faire l'objet d'un contrôle systématique du bilan hépatique, quels que soient le niveau et la durée de l'anomalie. En

effet, il est nécessaire de répéter systématiquement les bilans hépatiques même faiblement perturbés afin de confirmer une anomalie transitoire ou au contraire de dépister l'évolution vers une pathologie hépatique (40,51).

Nous constatons dans notre étude que parmi les 27 patients ayant présenté une cytolysé inférieure à cinq fois la normale et ayant eu un contrôle du bilan hépatique, sept bilans étaient en aggravation lors du contrôle. Parmi ces patients, il a été mis en évidence plusieurs cas d'atteinte hépatique (lithiase vésiculaire, insuffisance hépato-cellulaire sur choc septique, IMV avec atteinte hépatique, SHU avec décompensation hépatique).

L'étude ALFIE (Abnormal Liver Function Investigations Evaluation) est une étude rétrospective qui a répertorié les résultats des tests sanguins hépatiques anormaux chez 95000 patients de plus de 16 ans entre 1989 et 2003 et qui a mis en évidence les difficultés à identifier une maladie hépatique significative à un stade précoce. Elle souligne l'importance de réévaluer ces patients rapidement sans ajouter de délais inutiles. Cette étude a montré qu'un bilan de contrôle est nécessaire pour les patients dont la fonction hépatique est perturbée même faiblement, sans que ces patients n'aient obligatoirement de maladie hépatique évidente et qui présentent un risque faible ou modéré de maladie hépatique (64).

- Cytolyses majeures (transaminases supérieures à 10 fois la normale)

Nous avons objectivé trois situations pour lesquelles il existait une cytolysé à plus de 10 fois la normale dans notre étude (0,4% des cas). Il s'agissait d'une lithiase vésiculaire chez une patiente porteuse d'une sphérocytose héréditaire, d'une défaillance hépatique dans un contexte de décompensation cardiaque sur HTAP non étiquetée et d'une hépatite d'origine présumée virale.

Ces diagnostics retrouvés sont concordants avec les étiologies de cytolysé majeure chez l'enfant décrites dans la littérature (38, 41).

- Dépistage d'une défaillance hépatique

Il existe une situation d'urgence qui doit impérativement être identifiée car elle nécessite une prise en charge précoce qui conditionne le pronostic du patient, il s'agit de la recherche d'une défaillance hépatique.

Le dosage du TP n'a été réalisé que chez 34 patients ayant eu un bilan hépatique perturbé (soit 31 %) et six patients (soit 86 %) ayant une cytolysé supérieure à cinq fois la normale. Un seul patient a bénéficié de l'administration d'une dose de vitamine K, il s'agissait d'un patient présentant une défaillance hépatocellulaire avec un TP abaissé à 34%.

Ces constats ne concordent pas complètement avec les données retrouvées dans la littérature. En effet, l'insuffisance hépatocellulaire doit toujours être recherchée en situation de cytolysé supérieure à cinq fois la normale. Il est donc indispensable de réaliser un bilan de coagulation, comprenant au minimum le TP et le facteur V pour évaluer la gravité de l'atteinte hépatique, et d'administrer de la vitamine K en cas de TP inférieur à 70% (65).

En cas de TP ou de facteur V inférieur à 50%, on parle d'hépatite aiguë grave (liver acute failure). Son incidence chez l'enfant n'est pas parfaitement établie, mais elle représente 7,7 % de l'ensemble des transplantations hépatiques pédiatriques (65,66). Lorsque le TP est inférieur à 30% ou qu'il existe une encéphalopathie associée, on parle alors d'hépatite fulminante. On estime que celle-ci est responsable de 10 à 15 % de toutes les transplantations hépatiques pédiatriques (65,67). Ces deux complications nécessitent une prise en charge précoce dans un centre hospitalier spécialisé en transplantations hépatiques.

Il est donc nécessaire d'avoir une conduite à tenir uniformisée et systématisée en cas de cytolysé afin de ne pas méconnaître ces potentielles complications et de ne pas retarder leur prise en charge.

Les signes de gravité associés aux insuffisances hépatiques très sévères (TP ou facteur V inférieur à 30%) sont à rechercher systématiquement : présence ou non d'une acidose lactique, d'une hyperammoniémie, d'hypoglycémies répétées, d'une insuffisance rénale aiguë, de troubles hémodynamiques, d'une insuffisance respiratoire aiguë. Il existait dans notre étude une seule situation d'insuffisance hépatocellulaire majeure, et ces éléments n'ont pas tous été recherchés aux urgences car le patient a rapidement été transféré en service de réanimation. Notre protocole préconise donc la recherche systématique de ces signes biologiques de gravité en cas d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique sévère.

- Orientation et suivi des patients avec une cytolysé supérieure à 10 fois la normale

Concernant les trois situations de cytolysé majeure répertoriées dans notre étude, nous avons pu constater qu'elles avaient toutes bénéficié d'un contrôle biologique ainsi que d'une évaluation par un pédiatre spécialisé en gastro-entérologie et hépatologie pédiatrique.

Les données de la littérature n'ont pas statué sur une valeur de transaminases nécessitant une hospitalisation. Nous savons que lorsque la cytolyse est supérieure à 10 fois la normale, il existe un risque important de défaillance hépatique associé qu'il est nécessaire de rechercher et de surveiller (30). Nous pouvons donc supposer que tout enfant présentant une cytolyse supérieure à dix fois la normale devrait bénéficier d'une hospitalisation systématique.

c. Cholestases

○ Normes chiffrées

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de seuil de significativité des valeurs de PAL, de GGT, ni de bilirubine, il est donc difficile de reconnaître les situations qui nécessitent un contrôle biologique simple ou la réalisation d'investigations plus poussées. Nous avons ainsi été en difficulté pour évaluer la gravité des perturbations de ces éléments du bilan hépatique lors de la réalisation de notre étude. Il serait donc nécessaire d'établir des recommandations de prise en charge en fonction de l'intensité de la perturbation de ces éléments.

D'autre part, la bilirubine libre et conjuguée n'ayant pas les mêmes normes (supérieure à 14 $\mu\text{mol/L}$ pour la libre et supérieure à 3 $\mu\text{mol/L}$ pour la conjuguée), il était nécessaire de préciser le ratio permettant de définir une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée. Lorsque la fraction de bilirubine conjuguée est supérieure à 75% de la bilirubine totale, on peut parler d'hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée (61). Nous avons ainsi pu conclure que les hyperbilirubinémies à prédominance conjuguée étaient retrouvées en minorité dans notre étude ($n = 5$, soit 5 %).

○ Résultats

Nous avons retrouvé une minorité de cas d'hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée (cinq au total), dont seulement deux cas de cholestase (atrésie des voies biliaires et mononucléose infectieuse). Ces étiologies étaient en accord avec les données de la littérature :

- Toute cholestase néonatale doit faire rechercher une atrésie des voies biliaires.
- La cholestase peut également être retrouvée chez des enfants plus âgées, dont les étiologies sont généralement infectieuses (dues à des virus hépatotropes : adénovirus, virus d'Epstein-Barr, entérovirus, virus de l'hépatite B et virus de l'hépatite C), toxiques, à médiation immunitaire, oncologiques et génétiques/métaboliques (55).

La totalité des patients de notre étude ayant présenté un ictère cutané ($n = 21$) ont eu un dosage de la bilirubine totale et conjuguée, ce qui est en accord avec les données de la littérature. En effet, tout

enfant présentant un ictère donc une suspicion de cholestase doit avoir un dosage de la bilirubine directe (56).

Deux patients ayant une cholestase biologique n'ont pas eu d'imagerie abdominale complémentaire. Or, une échographie hépatique doit être réalisée dans ces situations pour rechercher une maladie obstructive (56).

Nous proposons donc dans notre protocole la réalisation systématique d'une échographie abdominale ainsi que la prise d'un avis gastropédiatrique pour toute situation de cholestase.

- Atrésie des voies biliaires

C'est une autre situation d'urgence qui doit impérativement être repérée, car celle-ci nécessite une prise en charge rapide qui conditionne le pronostic du patient. En effet, cette étiologie est à évoquer devant tout ictère cholestatique (selles pâles et urines foncées) du nouveau-né.

Dans notre étude, nous avons eu un cas de diagnostic d'atrésie des voies biliaires au cours des 6 mois de recueil, alors que son incidence reste rare (38).

Le succès de l'intervention réalisée (procédure de Kasai) va dépendre de la précocité de sa réalisation, les meilleurs résultats étant obtenus quand celle-ci est réalisée dans les 30 premiers jours de vie de l'enfant (68).

Il y a donc un intérêt majeur à sensibiliser tout médecin ou interne aux urgences face à cette pathologie pour ne pas en retarder la prise en charge.

- d. Place de l'avis et du suivi gastropédiatrique

Nous avons pu constater que parmi les patients présentant une cytolyse supérieure à cinq fois la normale (n = 7), deux patients n'avaient pas bénéficié d'une réévaluation gastropédiatrique. Ceci n'est pas en accord avec les données de la littérature. En effet, en cas de cytolyse supérieure à cinq fois la normale, il est recommandé de prendre un avis auprès d'un spécialiste en hépatologie (69).

Toute cytolyse doit être contrôlée et doit s'être normalisée dans les six mois suivant le début de la perturbation.

En cas de cytolyse même inférieure à deux fois la normale, il est nécessaire de s'assurer de la normalisation du bilan dans les 6 mois. Ce suivi n'est pas nécessairement réalisé par un gastro-pédiatre

mais en cas d'absence de normalisation du bilan il faut adresser le patient à un spécialiste en hépatologie.

En cas de signes associés d'insuffisance hépatocellulaire, il est nécessaire d'adresser le patient vers un centre de référence en hépatologie (70).

Nous recommandons donc dans notre protocole de prendre un avis auprès d'un spécialiste en gastro-hépatologie pédiatrique en cas de cytolysse supérieure à cinq fois la normale s'il n'existe pas d'élément évident en faveur d'une infection virale, et pour toutes les cytolyses supérieures à 10 fois la normale.

En cas de cytolysse modérée inférieure à cinq fois la normale, ou de cytolysse entre cinq et 10 fois la normale sans critère de gravité et dans un contexte évocateur d'infection virale, nous recommandons de contrôler le bilan hépatique dans les 15 jours suivant le premier bilan perturbé. Tout patient sortant des urgences avec une cytolysse, se verra remettre une ordonnance de bilan hépatique de contrôle. De plus, un courrier type à destination du médecin traitant sera remis au patient à sa sortie, afin qu'il s'assure de la normalisation du bilan hépatique dans les six mois, et avec la consigne d'adresser le patient auprès d'un spécialiste en gastro-hépatologie pédiatrie si ce n'est pas le cas.

3. Etiologies en lien avec les perturbations du bilan hépatique

Parmi les patients présentant un bilan hépatique perturbé dans notre étude, on retrouvait dans la majorité des cas des étiologies gastro-nutritionnelles (30%) et infectieuses (26%), dont le diagnostic le plus fréquent était celui de virose. En effet, chez plus d'un tiers des patients ayant eu un bilan hépatique, le motif de consultation était la fièvre, et on retenait le diagnostic de virose respiratoire ou digestive.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. En effet, la cytolysse est généralement liée à une infection virale (1,30,31), dont le tropisme peut être hépatique ou systémique. On retrouve notamment :

- L'EBV, qui peut être responsable d'une cytolysse modérée, associée à l'atteinte respiratoire (32). Parmi les quatre patients de notre étude présentant une immunisation récente à l'EBV, trois patients présentaient une cytolysse hépatique associée dont un patient présentait une cytolysse supérieure à cinq fois la normale.
- Le CMV, dont la cytolysse est généralement inférieure à cinq fois la normale (33). Chez le patient de notre étude présentant une immunisation récente au CMV, on retrouvait également une cytolysse hépatique associée modérée.

- D'autres virus respiratoires, tels que l'entérovirus ou le virus de la grippe, également responsables de cytolyses modérées (31,34).

Nous n'avons pas pu identifier la totalité des virus responsables d'une cytolyse dans notre étude car le diagnostic était avant tout clinique et la recherche de virus respiratoires par PCR n'était pas systématique.

D'autres pathologies moins fréquentes telles que l'hépatite auto-immune, les maladies métaboliques du foie (maladie de Wilson, hémochromatose), l'hépatite toxique médicamenteuse, l'hépatite cholestatique due à des problèmes anatomiques du système hépatobiliaire et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) sont à rechercher en deuxième intention. Ces étiologies n'ont été observées que dans de faibles proportions dans notre étude (10 cas d'IMV au paracétamol, trois cas de lithiase vésiculaire, une atrésie des voies biliaires), ce qui est concordant avec les données de la littérature (38,71,72).

Concernant les IMV au Paracétamol, le dosage de la paracétamolémie avait été réalisé chez 38 patients. Ce dosage était anormal chez six patients mais n'était jamais associé à une cytolyse hépatique ni à une perturbation du bilan d'hémostase. Ceci s'explique par le fait que les signes de toxicité hépatique sont retardés par rapport à l'ingestion, or les bilans hépatiques analysés dans notre étude sont ceux réalisés de façon précoce à l'admission des patients aux urgences. On peut observer des altérations du bilan hépatique à partir de huit heures après l'ingestion et ces perturbations sont maximales entre le troisième et le cinquième jour (73). Nous avons effectivement pu constater dans notre étude des perturbations du bilan hépatique secondaires chez des patients consultant pour une IMV au paracétamol avec un bilan hépatique initialement normal.

4. Limites de l'étude

Tout d'abord, il existait dans cette étude un biais de sélection car celle-ci a été réalisée de manière rétrospective. Il existait donc un manque de données car parmi les observations médicales et examens cliniques recueillis, nous ne retrouvions pas de manière systématique l'ensemble des informations nécessaires pour justifier la réalisation d'un bilan hépatique. Nous n'avions pas non plus l'ensemble des informations concernant le suivi ultérieur (prise en charge spécialisée).

Dans les situations où le bilan de contrôle était réalisé en externe, nous n'avons pas pu obtenir les résultats car ceux-ci n'avaient pas été retranscrits dans les dossiers des patients.

De plus, cette étude a été réalisée sur six mois, de juillet 2022 à janvier 2023. Il n'y avait donc pas la totalité des motifs de consultation en lien avec la saisonnalité, il aurait été préférable de réaliser cette étude sur une année complète afin d'avoir une représentation plus précise des motifs de consultations. Cela n'a pas été possible en raison du nombre important de données à recueillir.

Le caractère transversal de l'étude représentait un biais supplémentaire car les valeurs du bilan hépatique ont été recueillies à un moment précis, et nous n'avions pas de notion d'antériorité du bilan hépatique, notamment en cas de perturbation modérée du bilan hépatique. Nous n'avons donc pas pu comparer ces bilans afin de savoir si la prise en charge aurait pu être orientée.

Il existait également un biais du fait que cette étude était monocentrique et réalisée dans un seul service. Cela limite la validité externe et donc l'applicabilité de cette étude à une population plus importante.

THESE SOUTENUE PAR Mme BERGASSOLI Estelle

CONCLUSIONS

Les bilans hépatiques sont réalisés très fréquemment aux Urgences Pédiatriques du CHU de Dijon, alors que leur indication n'est pas toujours justifiée, comme c'était le cas pour 32% des bilans. Ceci représente un coût économique qui pourrait être évité en respectant mieux les recommandations.

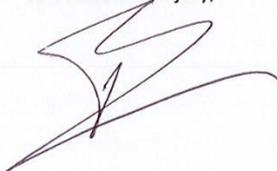
Le nombre élevé de bilans hépatiques perturbés, notamment de cytolyses (n = 109 soit 16 % des bilans hépatiques) s'explique par la proportion importante de viroses respiratoires et digestives, pour lesquelles les anomalies hépatiques sont généralement modérées et rapidement résolutive.

De plus, nous avons pu constater que la prise en charge des enfants présentant des perturbations du bilan hépatique n'était pas toujours adaptée au type et à l'intensité des anomalies. En effet, 74% des cytolyses modérées (inférieures à cinq fois la normale) n'avaient pas été contrôlées. Or, la normalisation d'un bilan hépatique perturbé, même modérément, doit être un impératif. D'autre part, la prise en charge et le suivi des patients présentant une cytolysse majeure (supérieure à 10 fois la normale) ou une cholestase clinique et biologique doit systématiquement inclure un pédiatre spécialisé en gastro-entérologie pédiatrique.

Enfin, des patients de notre étude ont nécessité une prise en charge rapide et spécialisée, il s'agissait des deux situations d'urgence diagnostique et thérapeutique qui doivent systématiquement être recherchées : l'insuffisance hépatocellulaire dans les cas de cytolysse importante, et l'atrésie des voies biliaires chez tout nouveau-né porteur d'un ictère cholestatique.

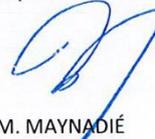
Un protocole à destination des Urgences Pédiatriques du CHU de Dijon a été proposé à l'issue de cette étude afin de rappeler les indications de réalisation d'un bilan hépatique et de proposer les prises en charge adaptées.

Le Président du jury,



Pr. F. HUET

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 7 Septembre 2023
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Kang KS. Abnormality on Liver Function Test. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* déc 2013;16(4):225-32.
2. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol CB.* 6 nov 2017;27(21):R1147-51.
3. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):952-64.
4. Pant A, Kopec AK, Luyendyk JP. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1 août 2018;315(2):G171-6.
5. Cheng ML, Nakib D, Perciani CT, MacParland SA. The immune niche of the liver. *Clin Sci.* 28 oct 2021;135(20):2445-66.
6. Crispe IN. The Liver as a Lymphoid Organ. *Annu Rev Immunol.* 2009;27(1):147-63.
7. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 1 févr 2017;21(1):1-20.
8. Walker V. Ammonia Metabolism and Hyperammonemic Disorders. In: *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier; 2014. p. 73-150.
9. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* nov 2012;16(4):667-85.
10. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. In: *StatPearls.* 2023.
11. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* avr 2016;92(1086):223-34.
12. Dehghani SM, Erjaee A, Haghghat M, Imanieh MH, Ahmadi R. Upper Limits of Normal Aminotransferases in Children of Southern Iran. *J Compr Pediatr.* 2014;5(1).
13. Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatol Baltim Md.* juin 2015;61(6):2080-90.
14. Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol.* déc 2021;75(6):1485-90.
15. Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Płucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol.* janv 2016;63(1):11-6.
16. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology.* 2018;68(4):1319-30.
17. Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatol Baltim Md.* mai 2010;51(5):1577-83.
18. Li X, Wang D, Yang C, Zhou Q, Zhuoga SL, Wang LQ, et al. Establishment of age- and gender-specific pediatric reference intervals for liver function tests in healthy Han children. *World J Pediatr.* 2018;14(2):151-9.

19. Stirnadel-Farrant HA, Galwey N, Bains C, Yancey C, Hunt CM. Children's liver chemistries vary with age and gender and require customized pediatric reference ranges. *Regul Toxicol Pharmacol.* oct 2015;73(1):349-55.
20. Raynor A, Soavelomandroso A, Robert-Mercier T, Valla D, Peoc'h K, Raulet-Bussian C. Usual transaminase values: should they be reviewed and adjusted? *Ann Biol Clin (Paris).* juin 2022;80(3):213-22.
21. Chan MK, Seiden-Long I, Aytekin M, Quinn F, Ravalico T, Ambruster D, et al. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200. *Clin Biochem.* juin 2009;42(9):885-91.
22. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine Aminotransferase Levels in Children: European Paediatric HCV Network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2009;49(1):71.
23. Garnotel R. *Annales de Biologie Clinique - Valeurs de référence de la phosphatase alcaline en pédiatrie et variations physiopathologiques.* 2020;78(6):604-8.
24. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology.* avr 2010;138(4):1357-1364.e2.
25. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Alisi A, Nobili V. Pediatric liver diseases: current challenges and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(2):255-65.
26. Joubert H. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. 2020.
27. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 29 oct 2015;10(10):e0140908.
28. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2017;64(2):319-34.
29. Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes* 2005. oct 2010;34(10):1468-74.
30. Lachaux A. pas à pas en pédiatrie. 2017. Conduite à tenir devant une élévation des transaminases.
31. Bourlière M. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2004. Hépatites virales non alphabétiques.
32. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390:211-40.
33. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 2020;49(2):331-46.
34. Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr.* 15 mars 2021;21(1):127.

35. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite aiguë d'étiologie inconnue chez l'enfant dans plusieurs pays. 2022.
36. de Kleine RH, Lexmond WS, Buescher G, Sturm E, Kelly D, Lohse AW, et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Eurosurveillance*. 12 mai 2022;27(19):2200369.
37. Gaschignard M, Lamireau T, Enaud R. Quand évoquer une hépatite médicamenteuse chez l'enfant ? In: *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2022. p. 39-46.
38. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. sept 2016;73:1-9.
39. Reynier C. Faibles perturbations des transaminases en médecine générale: analyse des pratiques et étude prospective descriptive des principales étiologies dans la région annécienne de mars à octobre 2010 [thèse d'exercice]. [Faculté de Médecine de Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2011.
40. Lamireau T, McLin VA, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. juin 2014;38(3):259-62.
41. Duclos-Vallée JC. Hépatite auto-immune. 2021 sept. (Protocole National de Diagnostic et de Soins).
42. Bertrand V. Tests biologiques hépatiques. In: *Hépatologie de L'enfant*. Elsevier; 2018. p. 7-14.
43. Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children. In: Cżlonkowska A, Schilsky ML, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2017. p. 141-56. (Wilson Disease; vol. 142).
44. Ee LC. Liver disease in the older child. *J Paediatr Child Health*. nov 2020;56(11):1702-7.
45. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol WJG*. 21 mai 2015;21(19):5813-22.
46. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. mars 2012;20(3):251-7.
47. Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP. Cystic Fibrosis and Liver Disease. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023.
48. Muniyappa P, Kelley D. Hyperbilirubinemia in pediatrics: Evaluation and care. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. août 2020;50(8):100842.
49. Vand Der Woerd W. Orphanet. 2013. Cholestase intrahépatique récurrente bénigne.
50. Antala S, Taylor SA. Biliary Atresia in Children: Update on disease mechanism, therapies, and patient outcomes. *Clin Liver Dis*. août 2022;26(3):341-54.
51. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. janv 2018;67(1):6-19.
52. Piqueres S, Staeger P, Pasche O. Examen de l'abdomen : et si nous refaisions nos gammes ? *Rev Med Suisse*. 2 nov 2016;537:1866-72.

53. Broué P, Rivet C. pas à pas en pédiatrie. 2017. Hépatomégalie de découverte fortuite chez l'enfant.
54. Tholley D. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2023. Évaluation du patient présentant un trouble hépatique - Troubles hépatiques et biliaires.
55. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet Lond Engl. 17 mai 2014;383(9930):1749-61.
56. Andrianov MG, Azzam RK. Cholestasis in Infancy. Pediatr Ann. 1 déc 2016;45(12):e414-9.
57. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. Expert Rev Hematol. août 2018;11(8):663-72.
58. Waldvogel Abramowski S. Hemolysis: Mechanism and clinico-biological consequences. Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang. nov 2021;28(4):364-6.
59. Pariente A. Cytolyse hépatique (augmentation des aminotransférases) chez l'adulte. Hépatogastro Oncol Dig. 1 oct 2013;20(8):629-38.
60. Lilford RJ, Bentham L, Girling A, Litchfield I, Lancashire R, Armstrong D, et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. Health Technol Assess Winch Engl. juill 2013;17(28):i-307.
61. Valla D. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2019. Conduite à tenir devant une cholestase chronique.
62. Durigneux J, Gitiaux C, De Lonlay P. pas à pas en pédiatrie. 2023. Élévation des enzymes musculaires chez l'enfant.
63. Regaieg N, Damak C, Chebbi D, Chabchoub I, Frikha F, Bahloul Z. L'hépatite ischémique : une cause de cytolysse aiguë à ne pas méconnaître. Rev Médecine Interne. 1 déc 2021;42:A399.
64. Donnan PT, McLernon D, Dillon JF, Ryder S, Roderick P, Sullivan F, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). Health Technol Assess. 11 mai 2009;13(25):1-156.
65. Thébaut A, Habes D, Gonzales E. pas à pas en pédiatrie. 2017. Hépatite aiguë.
66. Mann JP, Lenz D, Stamataki Z, Kelly D. Common mechanisms in pediatric acute liver failure. Trends Mol Med. mars 2023;29(3):228-40.
67. Colleti Junior J, Caino FR, Teixeira R, Carvalho WB de. Fulminant acute hepatitis in pediatrics in Latin America and the Caribbean. Rev Assoc Medica Bras 1992. 22 juill 2019;65(6):914-21.
68. Schreiber RA, Butler A. Dépistage de l'atrésie des voies biliaires : c'est dans les cartes. Can Fam Physician. juin 2017;63(6):426-7.
69. Dos Santos Bragança A. Elévation des test hépatiques. Hôpitaux Universitaires Genève; 2017.
70. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. janv 2017;112(1):18-35.
71. Bălănescu RN, Bălănescu L, Drăgan G, Moga A, Caragață R. Biliary Lithiasis with Cholelithiasis in Children. Chir Buchar Rom 1990. 2015;110(6):559-61.

72. Le Vaillant J, Pellerin L, Brouard J, Nimal-Cuvillon D. [A prospective study on suicide attempts by self-poisoning in adolescents: Symptoms and complications]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. mai 2016;23(5):461-7.
73. Ramlawi M, Marti C, Sarasin F. Intoxication aiguë au paracétamol. Rev Med Suisse. août 2013;394(27):1478-82.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole destiné aux Urgences Pédiatriques du CHU de Dijon en cas de perturbation du bilan hépatique

PERTURBATIONS DU BILAN HEPATIQUE AUX URGENCES PEDIATRIQUES

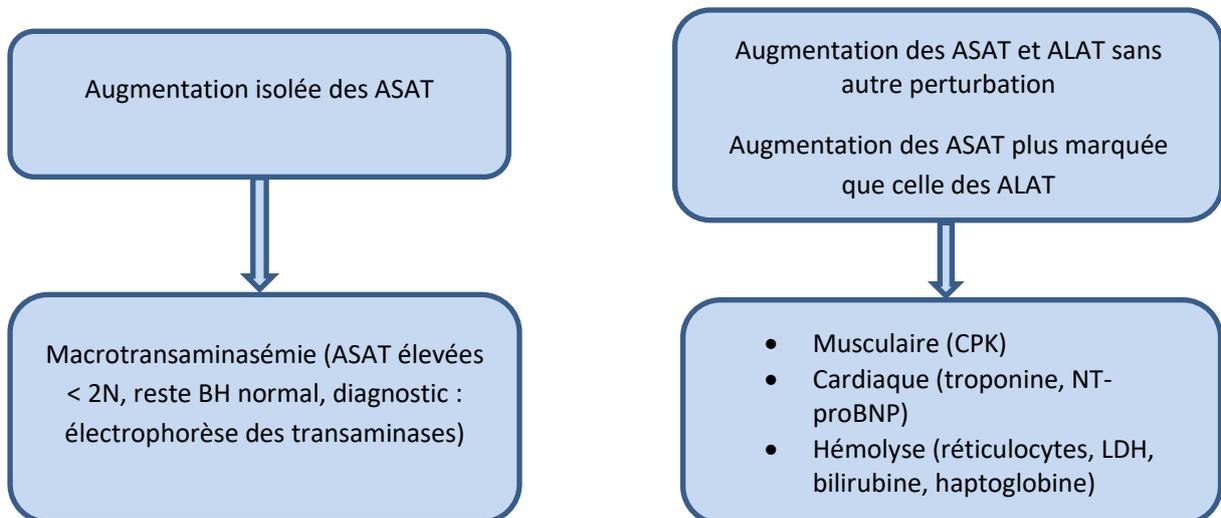
INDICATIONS DU BILAN HEPATIQUE AUX URGENCES

- Symptômes cliniques non spécifiques : asthénie prolongée, nausées ou anorexie persistantes
- Symptômes cliniques de maladies hépatiques chroniques : ascite, œdèmes, angiomes stellaires, hépatosplénomégalie
- Douleur de l'hypochondre droit
- Facteurs de risque de pathologies hépatiques : maladie auto-immune (MICI, maladie cœliaque)
- Consommation de médicaments/substances hépato-toxiques (Paracétamol, champignons, alcool, anti-tuberculeux, Valproate de Sodium, Amoxicilline, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Ictère
- Prurit sine materia
- Éléments cliniques évocateurs d'une maladie métabolique : malaises à répétition, hypoglycémie sévère
- Facteurs de risque d'hépatite virale (voyage en zone d'endémie, rapport sexuel à risque...)

CAUSES FREQUENTES DE PERTURBATIONS AIGUËS DU BILAN HEPATIQUE

- Hépatites virales (A, B, C, D, E, EBV, CMV, entérovirus, adénovirus)
- Hépatite toxique
- Hépatite hypoxique
- Hépatite cholestatique (obstacle anatomique)

1- CONFIRMER L'ORIGINE HEPATIQUE



2- ELIMINER L'URGENCE : Y A-T-IL UNE DEFAILLANCE HEPATIQUE ?

En cas de transaminases >10N, **TOUJOURS** rechercher :

- Insuffisance hépatique
- Hépatite aigüe grave
- Hépatite fulminante

Bilan de coagulation : plaquettes, TCA, TP, facteur V, VII, X, II & fibrinogène

3- ELEMENTS A RECHERCHER

INTERROGATOIRE :

- Fièvre, fatigue ou anorexie prolongée, stagnation ou perte pondérale
- Nausées ou vomissements
- Coloration des urines et décoloration des selles
- Troubles du transit, rectorragies
- Consommation de substances hépatotoxiques
- Prurit inexplicé
- Douleurs abdominales (hypocondre droit)
- Traumatisme abdominal récent
- Voyage en zone d'endémie d'hépatite, rapport sexuel à risque
- Antécédents personnels et familiaux de pathologie digestive
- Terrain auto-immun
- Vaccination récente hépatite B
- Type d'alimentation (orale, entérale, parentérale)
- Signes extra-digestifs
 - Dermatologiques : éruption cutanée, aphotose, lésions de grattage
 - Articulaires : arthralgies, arthrite
 - Ophtalmologique : douleurs oculaires, baisse de l'acuité visuelle, rougeur oculaire
 - Musculaires : douleurs ou faiblesse musculaire
 - Pulmonaire : dyspnée
- Troubles hémodynamiques : tachycardie, hypotension artérielle, pâleur cutanéomuqueuse

EXAMEN CLINIQUE :

- Hépatomégalie, splénomégalie
- Douleurs abdominales : hypocondre droit
- Défense / contracture
- Signes d'insuffisance hépatique : ictère, angiomes stellaires, hippocratisme digital, troubles neurologiques (flapping tremor, trouble de conscience)
- Ictère cutanéomuqueux
- Signes d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale, ascite



4- CONDUITE A TENIR SELON L'INTENSITE DE L'ELEVATION DES TRANSAMINASES

ASAT/ALAT < 5N	5N ≤ ASAT/ALAT < 10N	ASAT/ALAT ≥ 10N
<p>SI absence de critères de gravité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hépatopathie préexistante ○ Ictère ○ Cholestase ○ AEG ○ Intolérance alimentaire ○ Nourrisson <p>ET : éléments en faveur d'une infection virale</p> <p>Pas d'autre exploration RAD avec ordonnance pour bilan de contrôle et courrier type au MT (cf dernière page)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>IL FAUT TOUJOURS CONSTATER LA NORMALISATION DES TRANSAMINASES DANS LES 6 MOIS</p> </div>	<p>SI éléments en faveur d'une infection virale / tableau évoquant une primo-infection EBV ET absence de critères de gravité</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Bilan de coagulation, bilan infectieux et sérologies virales ⇒ Pas d'autre exploration <p>RAD avec ordonnance pour bilan de contrôle et courrier type au MT (cf. dernière page)</p> <p>Sinon : AVIS GASTRO SYSTEMATIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echographie abdominale • Bilan biologique : <ul style="list-style-type: none"> - TP, TCA, II, V, VII, X, fibrinogène - Sérologies EBV, CMV, VHB, VHC - CRP - Toxiques urinaires et sanguins, paracétamolémie - Albumine - EPS - Lipase <p>Discuter au cas par cas : bilan auto-immun, recherche Wilson, α-1-antitrypsine, AFP, ferritine...</p>	<p>AVIS GASTRO SYSTEMATIQUE + HOSPITALISATION</p> <p>BILAN : idem que cytolysse entre 5N et 10N et :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilan auto-immun (AAN, AML, anti-LMK1, anti-LC1, anti-transglutaminase) • Recherche Wilson (céruloplasmine, cuprémie, cuprurie sur 24h) • α-1-antitrypsine • AFP • Ferritine • Lactates • Ammoniémie • Glycémie • Chromatographie des acides aminés (CAA) plasmatiques, chromatographie des acides organiques (CAO) urinaires
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 0 auto; width: fit-content;"> <p>ATTENTION La priorité est de rechercher une défaillance hépatique !</p> </div>		

Le patient sortira des urgences avec : la copie du bilan hépatique, un courrier adressé au médecin traitant expliquant la nécessité de contrôler le bilan et une ordonnance de contrôle du bilan

5- CONDUITE A TENIR SELON PERTURBATION DU BILAN DE COAGULATION

C'est-à-dire si **TP < 70% en cas de cytolysse > 5 N**

Vitamine K IV lente ou IM 10 mg + Contrôle du TP à H12 (ou à H8 si TP < 50%)

Attention ne pas administrer en IVD (risque de réaction à type de cyanose, étourdissement, hypotension, bronchospasme)

!/ Avant 1 an: évoquer une maladie métabolique de principe !

Conduite à tenir selon le 2^e bilan de coagulation :

Si TP OU facteur V > 50% et <70%	Si TP OU facteur V < 50%	Si FV <30% et/ou encéphalopathie
<p>INSUFFISANCE HEPATIQUE</p> <p>⇒ Hospitalisation</p>	<p>HEPATITE AIGUË GRAVE</p> <p>⇒ Hospitalisation ⇒ Contacter un centre d'hépatologie spécialisé avec Transplantation Hépatique</p>	<p>HEPATITE AIGUË FULMINANTE</p> <p>⇒ Hospitalisation en réanimation ⇒ Transfert en centre d'hépatologie pour TH <u>en urgence</u></p> <p>RECHERCHER : Signes biologiques et cliniques associés/éléments de gravité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidose lactique > 3 mmol/l, ammoniémie > 100 mmol/L, Hypoglycémies récidivantes • Insuffisance rénale aiguë • Troubles hémodynamiques • Insuffisance respiratoire aiguë

6- HEPATITES AIGUËS D'ORIGINE INDETERMINEE

A évoquer devant :

- Symptômes cliniques potentiellement attribuables à une hépatite
- ASAT ou ALAT > 500 UI/L chez un enfant < 16 ans pour lequel ont été éliminées une hépatite A ou E

Sang :

- PCR : adénovirus, entérovirus, CMV, EBV, HSV, hépatites B et C, HHV 6 et 7
- Sérologies : hépatites B et C, CMV, EBV, SARS-CoV-2 anti-S, SARS-CoV-2 anti-N
- Culture de bactéries et de champignons (si fièvre)

Recherche par PCR des virus respiratoires (incluant grippe, SARS-CoV-2)

Selles : virologie digestive

Toxiques sanguins et urinaires

Signalement des résultats positifs à Santé Publique France

7- CONDUITE A TENIR EN CAS D'ICTERE/ AUGMENTATION GGT / AUGMENTATION BILIRUBINE

La présentation clinique ET les examens biologiques signent la cholestase.

Présentation clinique	Examen biologiques
Ictère Décoloration complète ou incomplète des selles Hépatomégalie Prurit plus ou moins prononcé Signes d'insuffisance hépatocellulaire	Hyperbilirubinémie conjuguée ou mixte avec prédominance conjuguée = test biologique le plus discriminant D'autres anomalies sont les témoins de la rétention biliaire : <ul style="list-style-type: none"> - ↗ GGT - ↗ PAL - ↗ acides biliaires (non dosé de manière systématique mais apporte argument supplémentaire)

- ⇒ Avis gastropédiatrique obligatoire
- ⇒ Echographie abdominale pour éliminer un obstacle anatomique
- ⇒ Nouveau-né /nourrissons : **HOSPITALISATION OBLIGATOIRE**
- ⇒ Pensez aux toxiques à tout âge (traitements ?)

ATTENTION

Tout nouveau-né porteur d'un ictère cholestatique doit être, a priori, considéré comme suspect d'atrésie des voies biliaires (cause la plus fréquente de cholestase : 1/20 000 naissances), dont le pronostic dépend de la précocité du diagnostic !

Investigations à réaliser en urgence chez tout nouveau-né ou nourrisson admis pour une cholestase

Sang :

- NFS, plaquettes
- Bilan hépatique complet
- TP et facteurs de coagulation
- CPK
- CRP, hémocultures
- Glycémie et ionogramme sanguin, albumine
- Cholestérol
- Acides biliaires totaux à jeun
- Gaz du sang, lactates, ammoniémie
- Électrophorèse des protéines sériques
- Trypsine immunoréactive
- Alpha-1-antitrypsine

- Alpha-fœto-protéine (AFP)
- Cortisol à 8h
- TSH, T3, T4
- Sérologie toxoplasmose, rubéole, CMV, syphilis, hépatite A, B, C, EBV, CMV, HSV

Urines :

- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

Imagerie :

- Échographie abdominale
- Radiographies de rachis
- Examen ophtalmologique (fond d'œil et lampe à fente)
- ETT

Investigations de première intention chez l'enfant :

L'AVB ne représente plus la crainte et l'urgence diagnostique principale
 Donc bilan idem sauf ECBU et cortisol

Annexe 2 : Lettre type à remettre au médecin traitant en cas de perturbation du bilan hépatique



**SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES
PEDIATRIQUES**

**Professeur F. HUET
Professeur E. SAPIN**

Hôpital d'Enfants : Pôle PEDIATRIE

Chef de Pôle : Pr F. HUET

Chef de Pôle adjoint : Dr JM PINOIT

**Pédiatrie
Pluridisciplinaire
Pr F. HUET**

**Pédiatrie Néonatale
et Réanimations
Dr D. SEMAMA**

**Génétique
Médicale
Pr L. OLIVIER FAIVRE**

**Chirurgie
Infantile
Pr E. SAPIN**

**Pédopsychiatrie
Dr JM PINOIT**

Dijon, le **/**/20**

Praticiens Hospitaliers :

Docteur Sylvie BERNARDINI

Docteur Pauline BONNIAUD BLOT

Docteur Ghislaine DESVIGNE

Docteur Anne GALLO

Docteur Anne HOUZEL

Docteur Pierre-Marie LAFFAGE

Docteur Marie-Line LANGLAIS

Cadre de Santé :

Madame Delphine GOISET

COMPTE RENDU DE CONSULTATION AU Service d'Accueil des Urgences Pédiatriques

Le **/**/20**, nous avons reçu en consultation au Service d'Accueil des Urgences Pédiatriques l'enfant :

Prénom NOM né(e) le **//20** (âge)**

Pour le motif suivant : ***

Un bilan hépatique a été réalisé au décours de la consultation, et a retrouvé une cytolysse modérée avec des transaminases à ***N.

Nous avons donc remis au patient une ordonnance de bilan de contrôle à réaliser 15 jours après son passage aux urgences.

La normalisation du bilan hépatique est impérative dans les 6 mois suivant le premier bilan perturbé. Dans le cas contraire merci d'adresser ce patient en consultation spécialisée de gastro-hépatologie pédiatrique.

En restant à votre disposition, veuillez recevoir, chère consœur, cher confrère, nos meilleures salutations.

Docteur ***

Annexe 3 : Ordonnance type de bilan biologique de contrôle à remettre au patient en cas de perturbation du bilan hépatique



**SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES
PEDIATRIQUES**

**Professeur F. HUET
Professeur E. SAPIN**

**Pédiatrie
Pluridisciplinaire
Pr F.HUET**

Hôpital d'Enfants : Pôle PEDIATRIE

Chef de Pôle : Pr F. HUET

Chef de Pôle adjoint : Dr JM PINOIT

**Pédiatrie Néonatale
et Réanimations
Dr D. SEMAMA**

**Génétique
Médicale
Pr L. OLIVIER FAIVRE**

**Chirurgie
Infantile
Pr E. SAPIN**

**Pédopsychiatrie
Dr JM PINOIT**



Dijon, le xx/xx/20xx

**Enfant NOM Prénom
(né le xx/xx/20xx - xx ans)**

Praticiens Hospitaliers :

Docteur Sylvie BERNARDINI

Docteur Pauline BONNIAUD BLOT

Docteur Ghislaine DESVIGNE

Docteur Anne GALLO

Docteur Anne HOUZEL

Docteur Pierre-Marie LAFFAGE

Docteur Marie-Line LANGLAIS

Faire pratiquer en laboratoire de ville dans 15 jours à compter de la date de réalisation de l'ordonnance :

1- NFS

2- ASAT, ALAT, GGT, PAL

3- Bilirubine

3- TP, TCA, fibrinogène

4- facteur II, V, VII, X

Cadre de Santé :

Madame Delphine GOISET

Les médicaments peuvent être substitués sauf mention contraire manuscrite.

Docteur xxx

TITRE DE LA THESE :

LES BILANS HEPATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU DE DIJON : INDICATIONS ET PRISES EN CHARGE EN CAS DE PERTURBATION

AUTEUR : BERGASSOLI ESTELLE

RESUME :

INTRODUCTION : Le bilan hépatique (BH) est un examen biologique facilement réalisable aux urgences pédiatriques et peut être un élément déterminant pour le diagnostic et la prise en charge du patient. Les perturbations sont généralement d'origine infectieuse, toxique, hypoxique, ou liées à un obstacle anatomique.

L'objectif de l'étude était de recueillir sur six mois l'ensemble des données relatives aux BH réalisés aux urgences pédiatriques du CHU de Dijon et d'établir un protocole de prise en charge.

METHODES : Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective sur six mois, incluant 666 enfants admis aux urgences pédiatriques du CHU de Dijon et ayant eu un BH. Un recueil a été réalisé comportant les caractéristiques cliniques, le motif de consultation, les signes cliniques et bilans complémentaires, les diagnostics et prises en charge.

RESULTATS : Les BH ont été réalisés en dehors des indications préconisées dans 32% des cas (n = 216). On retrouvait surtout des cytolyses inférieures à cinq fois la normale (N) en contexte de virose, et dans 74% des cas le BH n'était pas contrôlé. En cas de cytolysse supérieure à 10N, les diagnostics étaient : lithiase vésiculaire, hépatite virale, décompensation cardiaque. Le bilan d'hémostase a été réalisé chez 34% des patients avec une cytolysse modérée à sévère.

CONCLUSION : Les BH sont réalisés de manière excessive aux urgences pédiatriques, la prise en charge et le suivi ne sont pas toujours adaptés. L'atrésie des voies biliaires et l'insuffisance hépatocellulaire sont les deux urgences qu'il faut savoir rechercher.

Un protocole a été rédigé pour préciser les indications de BH et proposer une prise en charge adaptée en cas d'anomalie.

MOTS-CLES : Urgences pédiatriques – bilans hépatiques – cytolysse – cholestase – insuffisance hépatocellulaire