



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +0.0X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 037/21

# L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUE GRAVE EN REANIMATION PEDIATRIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/01/2021

PAR

Mr. TOUBI ZAKARIA

Né le 26 Août 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Insuffisance hépatocellulaire – Encéphalopathie hépatique – Coagulopathie

JURY

<b>M. HARANDOU MUSTAPHA</b> .....	PRÉSIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
<b>M. BERDAI MOHAMED ADNANE</b> .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
<b>Mme. ABOURAZZAK SANA</b> .....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
<b>Mme. LAKHDAR IDRISI MOUNIA</b> .....	
Professeur de Pédiatrie	

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES :</b> .....	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE</b> .....	<b>19</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>23</b>
I. Objectifs de l'étude: .....	24
II. Type de l'étude : .....	24
III. Population de l'étude :.....	24
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion : .....	25
V. Méthode de recueil des données :.....	25
<b>RESULTATS</b> .....	<b>33</b>
I. PARAMETRES GENERAUX:.....	34
A. Age : .....	34
B. Sexe :.....	35
C. Motif de consultation initial : .....	36
II. ANTECEDENTS :.....	37
III. PARAMETRES CLINIQUES : .....	38
A. Signes fonctionnels : .....	38
B. Signes physiques :.....	39
IV. PARAMETRES PARACLINIQUES : .....	41
A. Biologie :.....	41
1. Hémogramme :.....	41
2. Bilan hépatique :.....	42
3. Bilan d'hémostase :.....	43
4. Bilan rénal : .....	45
5. Bilan métabolique et hydro électrolytique :.....	45
6. Bilan infectieux :.....	46
7. Bilan étiologique :.....	46
B. Imagerie :.....	48
1. Radiographie standard du thorax :.....	48
2. Echographie abdominale :.....	48

3. Scanner cérébral :.....	50
V. ETIOLOGIES : .....	51
VI. COMPLICATIONS :.....	52
A. Encéphalopathie hépatique :.....	52
B. Œdème cérébral : .....	53
C. Coagulopathie :.....	53
D. Insuffisance rénale aigue : .....	54
E. Troubles métaboliques et hydro-électrolytiques :.....	55
F. Infections secondaires : .....	56
G. Complications cardio vasculaires : .....	57
H. Défaillance multiviscérale : .....	58
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :.....	59
A. Mise en condition et monitoring : .....	59
B. Transfert vers un centre de transplantation hépatique :.....	59
C. Critères d'admission en milieu de réanimation :.....	60
D. Support neurologique :.....	61
E. Support hémodynamique :.....	62
F. Support ventilatoire : .....	63
G. Support hématologique : .....	64
H. Support rénal : .....	65
I. Support infectieux :.....	65
J. Support métabolique et hydro électrolytique :.....	66
K. Support nutritionnel : .....	67
L. Support gastro-intestinal :.....	67
M. Traitement étiologique :.....	68
N. Transplantation hépatique : .....	68
VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :.....	70
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>74</b>
<b>CHAPITRE 1 : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE.....</b>	<b>75</b>
I. PHYSIOLOGIE HEPATIQUE :.....	76
A. Débit sanguin hépatique :.....	76
1. Facteurs intrinsèques de la régulation du DSH :.....	76

2. Facteurs extrinsèques de la régulation du DSH :.....	77
B. Fonctions métaboliques du foie : .....	78
1. Métabolisme protéique : .....	78
2. Métabolisme glucidique :.....	79
3. Métabolisme lipidique :.....	79
C. Fonction endocrinienne du foie :.....	80
D. Fonctions hématologiques et immunologiques :.....	80
E. Sécrétion biliaire :.....	81
F. Biotransformation des médicaments : .....	81
1. Clairance hépatique :.....	81
2. Débit sanguin hépatique :.....	82
3. Activité enzymatique hépatique : .....	82
4. Sécrétion biliaire et cycle entérohépatique :.....	83
5. Facteurs modifiant la clairance hépatique :.....	83
G. Autres fonctions hépatiques : .....	84
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE : .....	85
A. Anomalies de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse :.....	85
B. Modifications hémodynamiques :.....	86
1. Anomalies cardiovasculaires : .....	86
2. Fonction rénale :.....	87
C. Insuffisance hépatocellulaire aigue : .....	88
1. Encéphalopathie hépatique : .....	88
2. Coagulopathie : .....	92
3. Troubles métaboliques et hydro électrolytiques :.....	92
4. Troubles cardiovasculaires :.....	92
5. Complications infectieuses : .....	92
<b>CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>94</b>
I. AGE DE SURVENUE : .....	95
II. SEXE :.....	96
<b>CHAPITRE 3 : DIAGNOSTIC .....</b>	<b>97</b>
I. DIAGNOSTIC CLINIQUE:.....	98
A. Circonstances de survenue : .....	98

B. Interrogatoire :	99
1. Antécédents personnels :	99
2. Antécédents familiaux :	99
C. Clinique :	100
1. Chez le nourrisson :	100
2. Chez l'enfant :	100
II. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :	106
A. Bilan diagnostique :	106
1. Bilan d'hémostase :	106
2. Bilan hépatique :	108
B. Bilan de gravité :	114
1. Bilan hydro électrolytique :	114
2. Bilan rénal :	114
3. Hémogramme :	115
C. Bilan étiologique :	116
D. Autres examens complémentaires :	120
1. Radiographie standard du thorax :	120
2. Scanner cérébral :	120
3. IRM cérébrale :	120
4. Doppler transcrânien (DTC):	121
<b>CHAPITRE 4 : ETIOLOGIES</b>	<b>122</b>
I. CAUSES INFECTIEUSES :	123
A. Les hépatites virales A, B,C,D et E :	123
B. Les hépatites aiguës à virus de tropisme non hépatique :	126
1. Hépatites aiguës à EBV, à CMV, à HSV et à VZV :	126
2. Herpès néonatal:	127
3. Rubéole congénitale :	129
C. Les hépatites non virales :	130
1. Syphilis congénitale :	130
2. Leishmaniose :	132
II. CAUSES METABOLIQUES:	133
A. Tyrosinémie héréditaire :	133

B. Galactosémie :.....	135
C. Intolérance au fructose :.....	137
D. Hémochromatose néonatale :.....	138
E. Maladie de Wilson :.....	140
F. Citopathies mitochondriales : [91,92] .....	144
G. Déficits du cycle de l'urée :.....	145
H. Anomalies de la $\beta$ oxydation mitochondriale des acides gras :.....	145
I. Anomalies congénitales de la glycosilation:.....	146
J. Maladie de Niemann–Pick type C :.....	146
III. CAUSES TOXIQUES :.....	147
A. Intoxication au paracétamol:.....	149
B. Autres intoxications médicamenteuses : .....	150
C. Intoxication aux plantes: .....	152
IV. CAUSES AUTO IMMUNES:.....	154
A. Chez le grand enfant : .....	154
B. Chez le nourrisson: .....	156
C. La lymphohistiocytose familiale : .....	157
V. CAUSES VASCULAIRES: .....	157
A. Maladies veino–occlusives : .....	157
B. Le syndrome de Budd–Chiari :.....	158
C. L'hépatite ischémique ou foie de choc :.....	160
VI. CAUSES MALIGNES : .....	161
A. Hépatoblastome :.....	161
B. Leucémie aigüe :.....	162
<b>CHAPITRE 5 : COMPLICATIONS .....</b>	<b>167</b>
I. ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE :.....	168
II. ŒDEME CEREBRAL : .....	171
III. COAGULOPATHIE :.....	173
IV. INSUFFISANCE RENALE AIGUE :.....	175
V. TROUBLES METABOLIQUES ET HYDRO ELECTROLYTIQUES :.....	178
VI. INFECTIONS SECONDAIRES ET SIRS : .....	180
VII. DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE : .....	182

VIII. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :.....	183
IX. DEFAILLANCE MULTIVISCERALE : .....	184
<b>CHAPITRE 6 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>185</b>
I. MONITORAGE ET MISE EN CONDITION :.....	186
II. TRANSPORT AU CENTRE TERTIAIRE ET ADMISSION EN USI PEDIATRIQUE :.....	187
III. SUPPORT NEUROLOGIQUE : .....	190
A. Prise en charge générale et de l'EH : .....	190
B. Prise en charge de l'HTIC et l'œdème cérébral :.....	191
1. Monitoring de la PIC :.....	191
2. Osmothérapie :.....	194
3. Hypothermie :.....	196
4. Contrôle des crises convulsives :.....	197
5. Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire :.....	198
IV. SUPPORT HEMODYNAMIQUE :.....	200
V. SUPPORT VENTILATOIRE : .....	201
VI. SUPPORT HEMATOLOGIQUE :.....	203
VII. SUPPORT RENAL :.....	204
VIII. SUPPORT INFECTIEUX : .....	207
IX. SUPPORT METABOLIQUE ET HYDRO ELECTROLYTIQUE :.....	208
X. SUPPORT NUTRITIONNEL :.....	209
XI. SUPPORT GASTRO INTESTINAL : .....	210
XII. TRAITEMENT SPECIFIQUE :.....	212
A. Causes toxiques : .....	212
B. Causes métaboliques :.....	214
1. Maladie de Wilson :.....	214
2. Tyrosinémie héréditaire type 1 :.....	214
3. Galactosémie :.....	215
4. Déficit du cycle de l'urée :.....	215
5. Anomalies de la $\beta$ oxydation mitochondriale des acides gras :.....	215
6. Anomalies de synthèse des acides biliaires :.....	215
7. Intolérance héréditaire au fructose :.....	216

C.	Causes infectieuses :	216
1.	Hépatite à HSV :	216
2.	Hépatite B :	216
3.	Hépatite E :	216
4.	Hépatite à adénovirus :	216
D.	Causes auto immunes :	217
1.	Hépatite auto-immune :	217
2.	Lymphohistiocytose familiale :	217
XIII.	TRANSPLANTATION HEPATIQUE :	218
A.	Indications d'inscription pour transplantation hépatique :	218
B.	Contre indications à l'inscription pour transplantation hépatique:	220
C.	Techniques utilisées :	220
D.	Critères de transplantation hépatique :	222
E.	Expérience de notre service [252]:	225
XIV.	SUPPORTS HEPATIQUES :	230
A.	Système MARST <sup>TM</sup> :	233
1.	Principes généraux :	233
2.	Tolérance :	237
3.	Objectifs au cours de l'IHA :	238
4.	Résultats attendus :	239
B.	Échanges plasmatiques à haut débit [9] :	241
<b>CHAPITRE 7 :</b>	<b>EVOLUTION ET PRONOSTIC</b>	<b>243</b>
I.	PRONOSTIC:	244
A.	Facteurs pronostiques:	244
1.	Age :	245
2.	Etiologie :	245
3.	L'encéphalopathie :	248
4.	Paramètres biologiques :	249
B.	Scores pronostiques :	250
II.	EVOLUTION :	252
A.	Evolution favorable :	252
1.	Evolution spontanément favorable:	252

2. Evolution favorable après transplantation :.....	253
B. Evolution défavorable : .....	253
<b>CHAPITRE 8 : PREVENTION .....</b>	<b>254</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>257</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>259</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>267</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AASLD** : American Association for the Study of Liver Disease

**ACM** : artère cérébrale moyenne

**ADH** : hormone anti diurétique

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ADP** : adénopathie

**ADV** : adénovirus

**AINS**: anti inflammatoire non stéroïdien

**ALA** : acide landa aminolévulinique

**ALAT** : Alanines aminotransférases.

**ALF** : acute liver failure

**ALI** : acute liver injury

**ANCA** :anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**APAP – CYS** : acetaminophen cysteine adducts

**ASAT** : aspartates aminotransférases

**Ac** : anticorps

**BD** : bilirubine directe

**BGN** : bacille à Gram négatif

**BT** : bilitubine totale

**BU** : bandelette urinaire

**CAA** : chromatographie des acides aminés

**CAO** : Chromatographie des acides organiques

**CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**CG** : culot globulaire

**CHC** : carcinome hépato cellulaire

**CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée

**CMV** : cytomégalovirus

**CP** : culot plaquettaire

**CRP** : protéine C réactive

**DMV** : défaillance multiviscérale

**DSH** : débit sanguin hépatique

**DTC** : doppler transcrânien

**EBV** : virus d'Epstein-Barr

**ECBU** : étude cyto bactériologique des urines

**ECG** : électrocardiogramme

**ECR** : essai contrôlé randomisé

**EEG** : électroencéphalogramme

**EH** : encéphalopathie hépatique

**ELM** : élément

**ETT** : échographie trans-thoracique

**FAAH** : fatty acid amide hydrolase

**FAN** : facteur anti nucléaire

**FC** : fréquence cardiaque

**FOGD**: fibroscopie oeso gastro duodénale

**GALT** : galactose 1 phosphate uridyltransférase

**GB** : globules blancs

**GCS** : Glasgow coma scale

**GGT** : gamma glutamyl transpeptidase

**GOT** : Glutamate oxaloacétique transaminase.

**GPT** : Glutamate pyruvate transaminase

**hCG**: gonadotrophine chorionique humaine

**HHV** : herpes virus humain

**HSV** : herpès simplex virus

**HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire

**HTIC** : hypertension intracrânienne

**HTP** : hypertension portale

**HVA** : hépatite virale A

**HVB**: hépatite virale B

**HVC** : hépatite virale C

**HVD** : hépatite virale D

**HVE** : hépatite virale E

**Hb** : hémoglobine

**IHA** : insuffisance hépatocellulaire aigue

**IHC** : insuffisance hépatocellulaire

**INR**: International Normalized Ratio

**IP** : index de pulsatilité

**IPP** : inhibiteur de la pompe à protons

**IR** : insuffisance rénale

**IRA** : insuffisance rénale aigue

**IRM**: imagerie par resonance magnétique

**IV** : intraveineux

**Ig** : immunoglobulines

**LA** : ligne artérielle

**LC** : liver cytosol

**LCR** : liquide céphalo rachidien

**LDH:** lactate déshydrogénase

**LIU :** Liver Injury Unit

**LKM :** liver and kidney microsome

**LVI :** leishmaniose viscérale infantile

**MARS:** molecular adsorbent recirculating system

**MELD :** model for end-stage liver disease

**NAC :** N-acétyl cystéine

**NFS :** numération formule sanguine

**OAP :** œdème aigu pulmonaire

**OMI :** œdème des membres inférieurs

**PA :** pression artérielle

**PAL :** phosphatases alcalines

**PALFSG :** Pediatric Acute Liver Failure Study Group

**PALICC :** Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference

**PCR :** réaction de polymérisation en chaîne

**PDP :** prélèvement distal protégé

**PELD :** Pediatric End-stage Liver Disease

**PFC :** plasma frais congelé

**PIC :** pression intracrânienne

**PL :** ponction lombaire

**PNN :** polynucléaires neutrophiles

**PP :** pression pulsée

**PPC :** pression de perfusion cérébrale

**Plq :** plaquettes

**RHJ :** reflux hépato jugulaire

**ROR** : rougeole oreillons rubéole

**SA** :succinylacétone

**SAA** : succinylacétoacétate

**SBC** : syndrome de Budd– Chiari

**SDRA**: syndrome de détresse respiratoire aigue

**SG** : sérum glucosé

**SHR** : syndrome hépato rénal

**SIRS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique

**SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment

**SPLIT** : studies of pediatric liver transplant

**SSH** : sérum salé hypertonique

**SaO2** : saturation artérielle en O2

**TCA** : temps de céphaline activée

**TDM** : tomodensitométrie

**TEG** : thromboélastographie

**TH** : transplantation hépatique

**THA**: transplantation hépatique auxiliaire

**TORCH** : toxoplasmose, oreillon, rubéole, cytomégalovirus, herpès

**TP** : taux de prothrombine

**TPHA** :Treponema Pallidum Haemagglutination Assay

**TRC** : temps de recoloration cutanée

**TRR** : thérapie de remplacement rénal

**TVJ** : turgescence veineuse jugulaire

**UDP** : uridine diphosphate

**US ALFSG** : United States Acute Liver Failure Study Group

**USI** : unité de soins intensifs

**VCI** : veine cave inférieure

**VD** : vélocités diastoliques

**VDRL** : Veneral Disease Research Laboratory

**VGM** : volume globulaire moyen

**VS** : vitesse de sédimentation

**VSH** : veine supra hépatique

**VVC** : voie veineuse centrale

**VZV** : varicelle zona virus

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES :**

### **Tableaux :**

Tableau 1 : Signes fonctionnels des patients à l'admission.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'évolution de l'EH.

Tableau 3 : Bilan hépatique des patients à l'admission.

Tableau 4 : Corrélation du TP et du facteur V dans notre série.

Tableau 5 : Répartition des résultats d'échographie abdominale

Tableau 6 : Répartition des stades initiaux d'EH de nos patients.

Tableau 7: Répartition des troubles métaboliques et hydro électrolytiques.

Tableau 8: Recours aux drogues vasoactives chez nos patients.

Tableau 9: Tableau comparatif des âges médians de survenue de l'IHA.

Tableau 10 : Tableau comparatif de la répartition en fonction du sexe des patients avec IHA.

Tableau 11: Signes cliniques de l'IHA dans les études observationnelles.

Tableau 12 : Moyenne d'INR dans les études observationnelles.

Tableau 13: Anomalies du bilan hépatique dans les études observationnelles.

Tableau 14 : Résultats de l'hémogramme dans les études observationnelles.

Tableau 15: Répartition des étiologies dans les études observationnelles.

Tableau 16 : Comparaison de l'évolution de l'EH.

Tableau 17 : Classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE).

Tableau 18 : Comparaison des critères de sélection des patients avec IHA pour TH.

Tableau 19 : Critères du King's College retenus pour indiquer la TH dans notre série.

Tableau 20 : Molécules accumulées au cours de l'insuffisance hépatique et impliquée dans ses manifestations.

Tableau 21 : Répartition des patients selon leur âge et évolution.

Tableau 22: Répartition des patients selon l'EH et l'évolution.

### **Figures :**

Figure 1 : Systèmes de classification de l'insuffisance hépatocellulaire aigue selon O'Grady et al, Bernuau et al, et Mochida et al.

Figure 2: Répartition des patients selon l'âge.

Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 4: Répartition des patients selon le motif de consultation initial.

Figure 5 : Evolution du taux de prothrombine chez les patients survivants.

Figure 6 : Evolution du taux de paracétamolémie dans les premières 24H.

Figure 7 : Répartition des sérologies virales positives de notre série.

Figure 8 : Œdème cérébral diffus de l'étage sus tentorial.

Figure 9 : Œdème cérébral diffus avec engagement temporal et amygdalien

Figure 10 : Répartition des étiologies des patients de notre série.

Figure 11 : Répartition des complications de nos patients.

Figure 12 : Répartition des critères d'admission en milieu de réanimation.

Figure 13: Critères de transplantation hépatique dans notre série.

Figure 14 : Evolution des patients de notre série.

Figure 15 : Causes du décès dans notre série.

Figure 16 : Œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigue.

Figure 17 : Schéma résumant les défaillances résultat de l'IHA chez l'enfant.

Figure 18: Nomogramme de Rumack et Matthew.

Figure 19 : *Atractylis gummifera* L.

Figure 20: Répartition mondiale des causes de l'IHA

Figure 21 : Algorithme de PEC des patients répondant aux critères d'IHA

Figure 22 : Techniques de mesure de la PIC

Figure 23: Position de la sonde de Doppler.

Figure 24 : Exemples de circuit d'épuration extra rénale.

Figure 25 : Répartition des étiologies indiquant la TH dans notre série.

Figure 26 : Schématisation des techniques d'assistance hépatique extracorporelle.

Figure 27 : Moniteur MARS™

Figure 28 : Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFlux™ .

Figure 29 : Les différents circuits du système MARS™

Figure 30 : Techniques de plasmaphérèse.

Figure 31: Spectre d'évolution de l'IHA selon l'étiologie.

Figure 32 : Répartition des patients selon l'étiologie et l'évolution.

# INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE

- L'insuffisance hépatocellulaire est une pathologie relativement rare, mais potentiellement grave chez l'enfant.
- Son incidence dans la population pédiatrique reste inconnue mais l'insuffisance hépatocellulaire aigue (IHA) est responsable de 10 à 15% de l'ensemble des transplantations hépatiques chez l'enfant. [1 – 3].
- L'insuffisance hépatique aigüe se définit comme une altération des fonctions hépatiques chez un patient sans hépatopathie chronique connue. Ces dysfonctions concernent notamment la synthèse des facteurs de coagulation, les fonctions métaboliques hépatiques avec survenue d'un déficit immunitaire. À ces troubles de la coagulation s'associent de manière fréquente, mais non systématique, une hyperbilirubinémie et/ou une cytolyse hépatique. Cependant, la dysfonction hépatique ne résume pas toute la maladie et l'IHA grave est considérée aujourd'hui comme une maladie multisystémique pouvant évoluer vers une défaillance multiviscérale [4].
- En pratique, l'IHA se définit par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 70 % en l'absence de déficit en vitamine K<sub>1</sub>. Elle est considérée comme **sévère** si le TP et/ou le taux de facteur V chutent en dessous de 50 %, comme **grave** en cas d'encéphalopathie hépatique (EH) clinique et comme **fulminante** si l'EH survient moins de 8 semaines après le début de l'ictère [5].
- L'IHA fulminante est relativement rare en pédiatrie, mais est grevée d'une mortalité d'environ 70 % [6] en l'absence de prise en charge curative, essentiellement représentée par la transplantation hépatique.
- Les Anglo-Saxons utilisent les termes acute liver injury (ALI), hyperacute

(hyperALF), acute (ALF) et subacute liver failure (subALF) :

- **ALI** : un INR supérieur à 1,5, sans encéphalopathie.
  - **HyperALF** : un délai entre ictère et EH entre 0 et 7 jours.
  - **ALF** : un délai entre ictère et EH entre 1 et 4 semaines.
  - **subALF** : un délai entre ictère et EH entre 4 et 12 semaines.
- Le pronostic des hyperacutes est meilleur que ceux des acutes et subacutes [7].

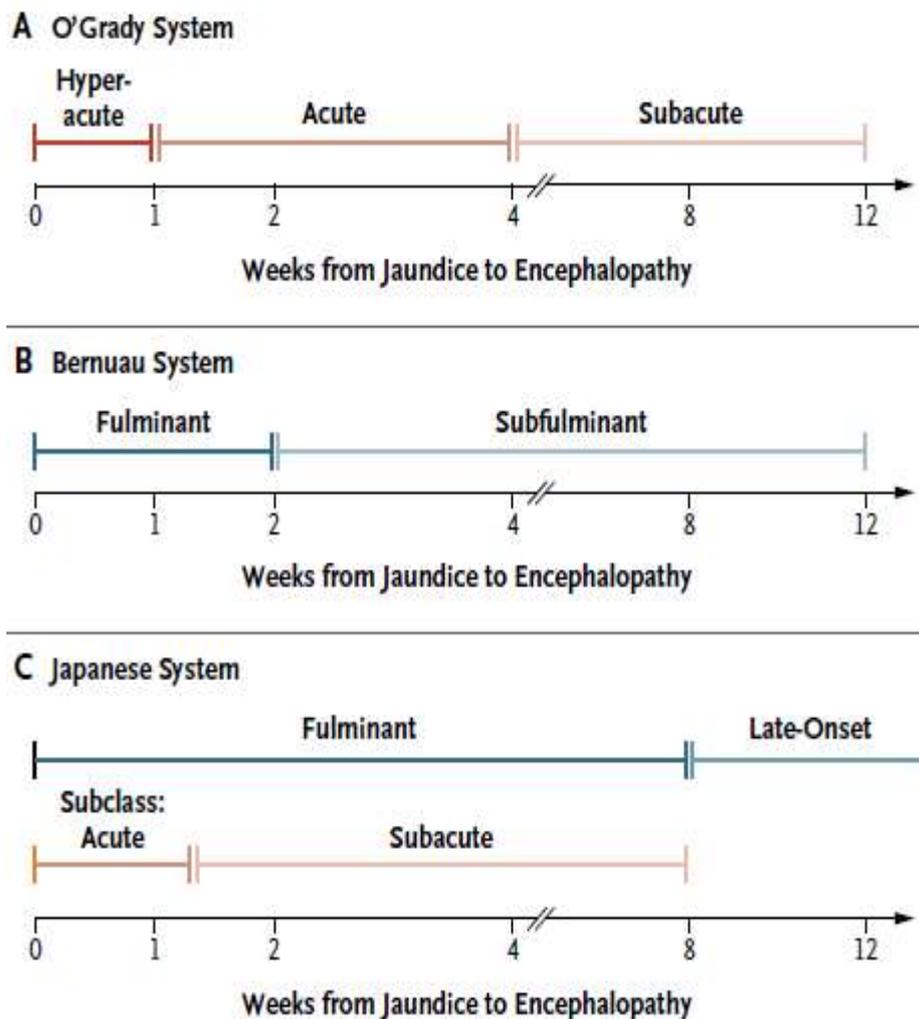


Figure 1 : Systèmes de classification de l'insuffisance hépatocellulaire aigue selon O'Grady et al.(D)Bernuau et al.(E), et Mochida et al. [8]

- Ces définitions classiques s'appliquent mal en pédiatrie et ne devraient plus être utilisées, car certaines causes d'IHA n'entraînent pas ou peu d'ictère et l'encéphalopathie peut être très longtemps absente ou difficile à diagnostiquer chez le jeune enfant. La cohorte anglo-saxonne Pediatric Acute Liver Failure study group (PALFSG) rapporte d'ailleurs que 20 % des enfants décédés ou transplantés pour IHA grave ne présentaient pas d'EH [5]. L'absence de ce critère ne doit donc pas conduire à l'exclusion du diagnostic d'IHA grave chez l'enfant.
- Les causes d'insuffisance hépatique aiguë (IHA) se répartissent en six catégories (infections, maladies métaboliques, toxiques, maladies dysimmunes, malignes, vasculaires) dont la fréquence varie en fonction de l'âge avec une nette prédominance de maladies métaboliques chez le nourrisson. Cependant, une proportion importante d'insuffisance hépatique reste de diagnostic étiologique indéterminé [9].
- Un bilan diagnostique doit être demandé au plus tôt, afin d'évaluer le pronostic et poser l'indication ou non d'une transplantation hépatique.
- La prise en charge en réanimation a pour but de limiter les dysfonctions d'organes secondaires à l'IHA jusqu'à la récupération spontanée ou la transplantation hépatique. Cette dernière a radicalement changé le pronostic des insuffisances hépatocellulaires. La décision de transplantation doit être prise si les chances de récupération spontanée sont faibles, en l'absence de contre-indication et avant l'apparition de lésions neurologiques irréversibles [9].

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Objectifs de l'étude:**

- L'étude a pour objectif d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des enfants atteints d'insuffisance hépatocellulaire aigue, d'évaluer les modalités de prise en charge thérapeutique et d'analyser le profil évolutif notamment les principales complications survenues chez les enfants atteints d'insuffisance hépatocellulaire aigue.

## **II. Type de l'étude :**

- Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, non interventionnelle, au service de réanimation mère et enfant du CHU Hassan II durant la période étalée du 01/01/2009 au 31/05/2020.

## **III. Population de l'étude :**

- Notre étude a porté sur tous les cas d'enfants avec un âge inférieur à 16 ans, présentant une insuffisance hépatocellulaire aigue et hospitalisés au service de réanimation mère et enfant du CHU Hassan II durant la période étudiée.

## **IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **A. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude les enfants présentant une insuffisance hépatocellulaire aigue associée aux critères suivants :

- Pas d'hépatopathie chronique connue.
- Coagulopathie non corrigée après administration de la vitamine K.
- INR (International Normalized Ratio) entre 1,5 et 1,9 avec encéphalopathie hépatique.
- INR (International Normalized Ratio)  $\geq$  2.0 avec ou sans encéphalopathie hépatique.

### **B. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude :

- Enfants avec dossiers incomplets.
- Enfants suivis pour une hépatopathie chronique.

## **V. Méthode de recueil des données :**

- L'étude a intéressé les dossiers disponibles aux archives du service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès.
- Cette étude a été facilitée par une fiche d'exploitation, qui a permis le recueil des données sociodémographiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et pronostiques.
- Les données ont été recueillies et analysées en utilisant des tableaux du logiciel Microsoft Excel version 2016.
- Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique actualisée.

## **FICHE D'EXPLOITATION**

### **I. Identité :**

- IP :
- Nom et prénom :
- Sexe :     Masculin                       Féminin
- Date de naissance :
- Origine démographique :

### **II. Hospitalisation :**

- Motif initial de consultation :
- Age au cours de l'hospitalisation :
- Période d'hospitalisation :

### **III. Antécédents :**

#### **A. Personnels :**

- Intolérance alimentaire (fruits, sucrerie ...)
- Développement psychomoteur anormal
- Vaccination contre l'hépatite B
- Hépatite confirmée (HVA, HVB, HVC ...)
- Déficit immunitaire congénital et/ ou notion d'infections à répétition
- Prise d'herbe médicinale, champignons, ou visite Ferraga avant hospitalisation
- Prise de paracétamol ou autres médicaments (Antibiotiques, anticonvulsivants, immuno-suppresseurs, corticoïdes, AINS...) avant l'hospitalisation
- Transfusion :

#### **B. Familiaux :**

- Consanguinité
- Sérologies TORCH de la mère
- Décès dans la fratrie, précisez la cause :
- Hépatopathie connue :
- Antécédents de maladies métaboliques (maladie de Wilson, tyrosinémie, galactosémie...)
- Antécédents de pathologie auto immune :
- Cas similaire dans la famille :

### **IV. Clinique :**

#### **A. Signes généraux:**

- Etat de conscience :
- GCS initial :

Stade initial d'EH :

Stade maximal d'EH durant l'hospitalisation :

- Etat hémodynamique et respiratoire :

FC : PA :

FR : SaO2 :

- Asthénie et /ou anorexie et/ou amaigrissement
- Fièvre
- Pâleur
- Notion de retard staturo-pondéral
- Notion de retard scolaire
- Troubles du comportement

**B. Signes fonctionnels :**

- Arthro-myalgie
- Prurit
- Nausées et/ou vomissements
- Diarrhée
- Céphalée
- Paresthésies
- Convulsions, précisez le caractère unique ou réfractaire, localisé ou généralisé :

**C. Signes physiques :**

**1. Signes neurologiques :**

- Tremblement
- Astérisis
- Rigidité
- Déficit moteur, lequel:
- Déficit sensitif, lequel :
- Hypo ou hyper réflexie ostéo-tendineuse :
- Signe de Babinski positif

**2. Signes digestifs :**

- Ictère, précisez la date de début/EH :
- Distension abdominale
- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Circulation veineuse collatérale
- Angiomes stellaires et/ou érythème palmaire et/ou xanthome :
- Hippocratisme digital

Matité déclive

**3. Signes hémorragiques :**

Purpura, ecchymoses, pétéchies

Epistaxis

Gingivorragie

Hématémèse et /ou méléna

**4. Signes cardiovasculaires:**

OMI

RHJ /TVJ

Souffle ou bruits surajoutés

**5. Signes pleuro-pulmonaires :**

Dyspnée

Râles crépitants :

**V. Paraclinique :**

**A. Biologie :**

- Hémogramme :

Hb : VGM : CCMH : Réticulocytes :

GB : PNN : Lymphocytes :

Plq :

- Glycémie :

- Protidémie : Albuminémie :

- Ionogramme sanguin :

Na : K : Ph : Ca : Mg :

- Bilan de cytolyse

GOT : GPT : Ferritinémie :

- Bilan de cholestase :

GGT : PAL : BT : BD :

- Bilan de crase :

TP : TCA : INR :

Fibrinogène :

Facteur V :

- Lactatémie :

- Ammonémie :

- Bilan rénal :

Urée : Créatinine :

- Bilan inflammatoire :

CRP :

VS :

- Gaz du sang :

- Bilan infectieux :

- Bilan étiologique :

• Sérologies virales :

HVA

HVB

HVC

HVE

EBV

CMV

ADV

• Bilan toxique :

• Test de Coombs direct et indirect :

• Myélogramme :

• Bilan métabolique :

• Bilan génétique :

**B. Radiologie:**

Radiographie thoracique :

Echographie abdominale +Doppler

Scanner abdominal :

Scanner cérébral :

Doppler transcrânien :

Echographie trans-thoracique :

**C. Autres :**

- EEG :

- Biopsie hépatique :

**VI. Diagnostic retenu :**

**VII. Complications :**

Troubles métaboliques et hydro électrolytiques :

Hyperglycémie

Hypoglycémie

Hypernatrémie

Hyponatrémie

Hyperkaliémie

Hypokaliémie

Hypophosphatémie

Hypocalcémie

EH et hyperammoniémie

Œdème cérébral

Coagulopathie

Insuffisance rénale

Dénutrition

Infections secondaires

Complications cardio-vasculaires

- Détresse respiratoire aigue
- Défaillance multiviscérale

### **VIII. Prise en charge :**

#### **A. Admission :**

- Critères d'admission en milieu de réanimation
  - Encéphalopathie hépatique
  - Hypoglycémie
  - Instabilité hémodynamique
  - Insuffisance respiratoire aigue
  - Insuffisance rénale aigue
- Monitoring et mise en condition :
  - Monitoring standard
  - Voie veineuse périphérique
  - Cathéter veineux central
  - Cathéter artériel (radial ou fémoral)
  - Sondage urinaire
  - Sondage gastrique
- Un centre de transplantation hépatique pédiatrique contacté
- Isolement en salle calme
- Intubation à l'admission ou au cours de l'hospitalisation, l'indication :
- Sédation à l'admission ou au cours de l'hospitalisation : drogues utilisées, durée, dose

#### **B. Support hémodynamique :**

- Instabilité hémodynamique, laquelle et la cause identifiée :
- Recours aux drogues nécessaire au cours de l'hospitalisation : drogues utilisées, durée, dose
- ETT réalisée au cours de l'épisode d'instabilité : données obtenues
- Amélioration constatée après cette prise en charge

#### **C. Support respiratoire :**

- Ventilation mécanique au cours de l'hospitalisation : indication, durée, paramètres utilisés
- OAP identifié, la cause :
- Extubation, indication :

#### **D. Support neurologique :**

- Position demi assise en cas d'EH
- Apport protidique limité 1 mg/kg
- Lactulose 0,5 ml/kg/j
- Colimycine 150 000 UI/Kg/j
- Monitoring de la PIC et de l'œdème cérébral

- DTC :
- Scanner cérébral :
- Attitudes prises en cas d'œdème cérébral:
  - Hypothermie (32 - 33°)
  - Hyperventilation
  - Mannitol 0,5 - 1g/kg et/ou sérum salé hypertonique
  - Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire

**E. Support métabolique et hydro électrolytique :**

- Chiffres glycémiques maintenus entre 90 et 120 mg/dl
- Correction d'hyponatrémie, précisez l'indication :
  - Hyponatrémie symptomatique
  - Na < 120 mEq/l
  - Restriction hydrique impossible
- Correction d'hypophosphatémie visant 3mg/dl

**F. Support nutritionnel :**

- Nutrition entérale
- Nutrition parentérale, précisez l'indication :

**G. Support rénal :**

- IR à l'admission
- IR secondaire (sepsis, hypovolémie, hémorragie...)
- Stade maximal atteint selon la classification de RIFLE
  - Risk    Injury    Failure    Loss    End stage renal failure
- Remplissage
- Hémodialyse
- Dialyse péritonéale
- Diurétiques

**H. Support hématologique :**

- Hémorragie au cours de son hospitalisation, précisez la cause identifiée (infection, HTP...) :
- Transfusion par CG et/ou CP et/ou PFC, précisez l'indication, le nombre de culots, les taux avant et après transfusion :

**I. Support gastro-intestinal :**

- Ascite au cours de l'hospitalisation, précisez la cause identifiée (infection, hypoalbuminémie, remplissage inadéquat ...) :
- Traitement d'ascite démarré, précisez lequel (restriction hydrique, diurétique) et l'indication (détresse respiratoire, inconfort) :

- Protection gastrique par IPP à dose préventive
- Hémorragie digestive au cours de l'hospitalisation, précisez la cause identifiée (AINS, gastropathie hypertensive, rupture des varices oesophagiennes, ulcère gastro duodéal idiopathique) :

**J. Support infectieux :**

- Prélèvements réalisés :
  - Hémoculture                       ECBU                       PDP                       PL
  - Prélèvement du liquide d'ascite                       Prélèvement du liquide pleural
- Critères initiaux de suspicion d'infection :
  - Hypothermie
  - Saignement spontané
  - Défaillance multi viscérale
  - Aggravation de l'état neurologique et/ou de l'œdème cérébral
  - Elévation des GB et PNN
- Antibiothérapie démarrée, précisez les molécules utilisées et la durée :

**K. Traitement étiologique :**

- N acétyl cystéine
- Régime alimentaire
- Acyclovir
- Vaccin contre HVB
- Autres :

**L. Transplantation hépatique :**

- Transplantation hépatique retenue sur des critères du King's college, précisez lesquels :
- Transfert vers un centre spécialisé en transplantation hépatique, précisez lequel :
- Transplantation hépatique réalisée, précisez si le donneur était vivant ou cadavérique :

**IX. Pronostic et évolution :**

- Ce patient figure dans quelle catégorie ?
  - Survie sans transplantation hépatique
  - Survie après transplantation hépatique
  - Décès sans transplantation hépatique
  - Décès après transplantation hépatique
- En cas de décès, préciser la cause du décès :

# RESULTATS

## I. PARAMETRES GENERAUX:

- Dans notre étude, nous avons recensé 16 cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue non connus porteurs d'une hépatopathie chronique, présentant une coagulopathie associée chez tous nos patients à une encéphalopathie hépatique. Ont été exclus les patients suivis pour une maladie métabolique ou présentant une IHA dans les suites d'une défaillance multi viscérale.

### A. Age :

- La moyenne d'âge dans notre étude est de  $9,03 \pm 4,82$  ans, avec des extrêmes allant de 5 mois à 15 ans.
- Les patients ont été divisés en 3 catégories :
  - Nourrissons : < 2 ans
  - Enfants : 2 - 12 ans
  - Adolescents : >12 ans

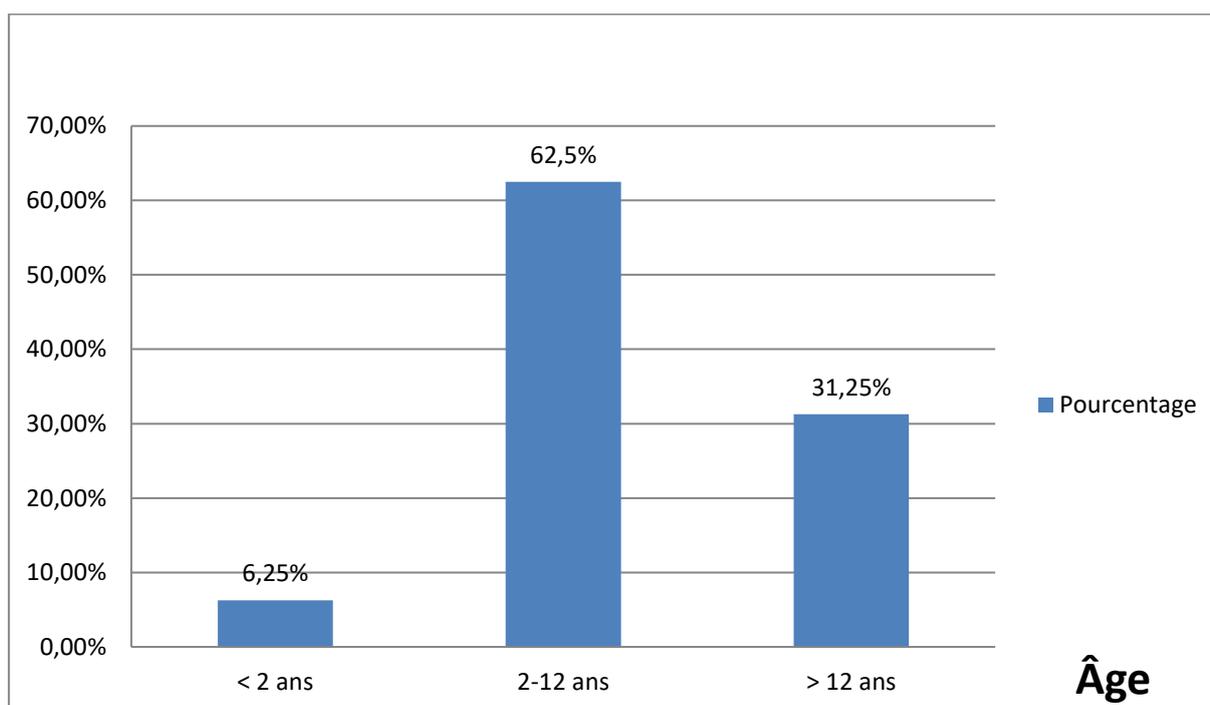


Figure 2: Répartition des patients selon l'âge.

## B. Sexe :

- Le profil épidémioclinique des 16 cas d'IHA montre l'atteinte de 9 garçons soit 56,25 %, contre 7 filles soit 43,75% des patients, avec sexe ratio H/F= 1,28.

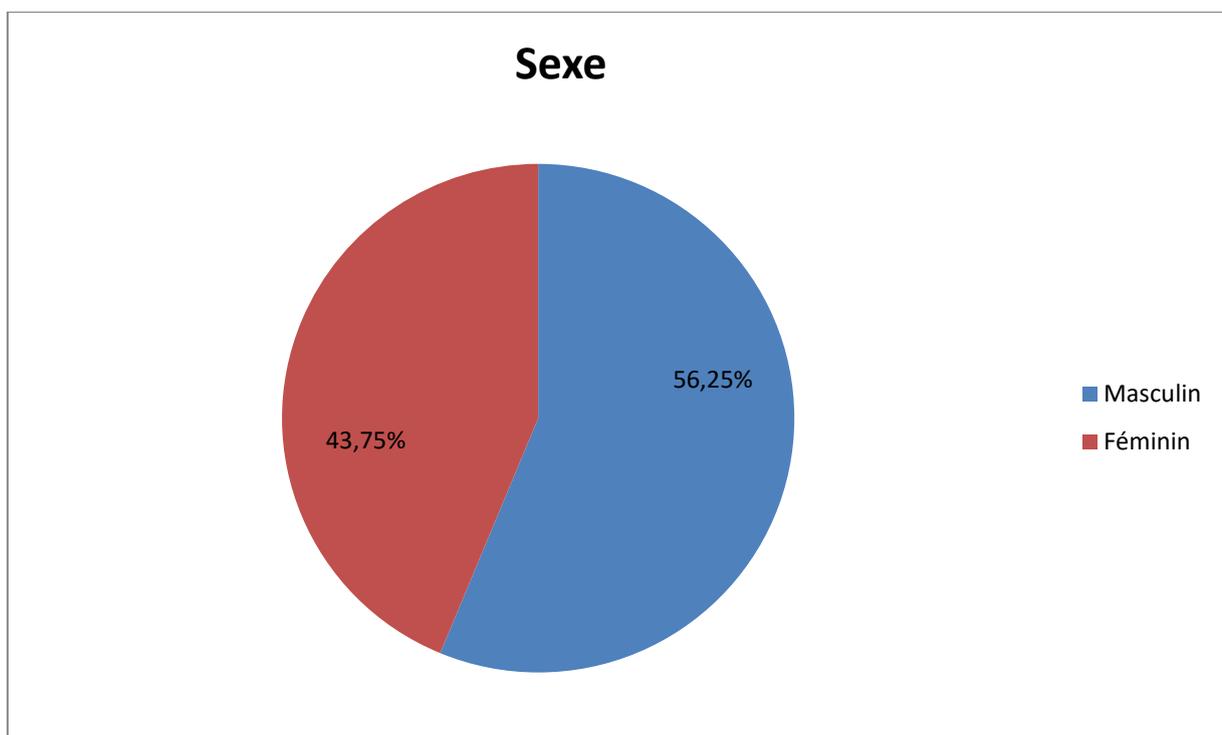


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

### C. Motif de consultation initial :

- 5 patients dans notre série, soit un pourcentage de 31,25%, avaient consulté aux urgences pédiatriques de notre formation pour un ictère, évoluant dans un contexte fébrile dans 18,75% des cas, et d'apyrexie dans les 12,5% des cas restants.
- 10 patients, soit 62,5%, présentaient déjà un trouble de conscience à leur admission aux urgences pédiatriques.
- Seul 1 patient, soit 6,25% des cas, avait consulté pour des vomissements incoercibles évoluant depuis 2 jours.

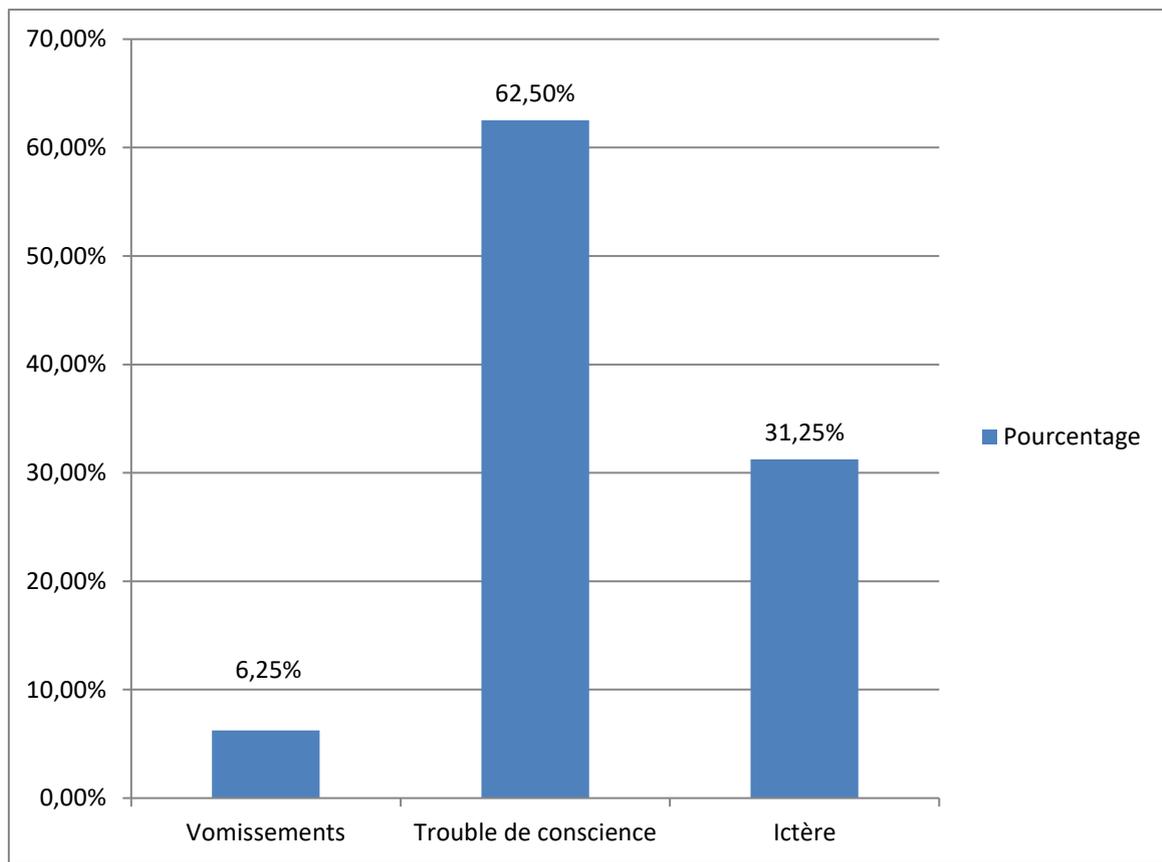


Figure 4: Répartition des patients selon le motif de consultation initial.

## II. ANTECEDENTS :

- 62,5 % des patients hospitalisés n'avaient aucun antécédent.
- Des antécédents pathologiques étaient retrouvés chez 37,5% des patients :
  - 5 patients, soit un pourcentage de 31,25% avaient un antécédent de prise médicamenteuse du paracétamol avec une dose  $\geq 150$  mg/Kg/j dans les jours qui précèdent leur hospitalisation.
  - 1 patiente, soit un pourcentage de 6,25%, avait un antécédent d'infections à répétition de la sphère ORL (4 otites, 2 angines) dans les 6 mois précédents l'hospitalisation.

### III. PARAMETRES CLINIQUES :

#### A. Signes fonctionnels :

- Tous les patients dans notre série ont présenté au moins un signe fonctionnel à l'admission.
- Le tableau suivant résume la répartition des différents signes fonctionnels.

**Tableau 1 : Signes fonctionnels des patients à l'admission.**

Signes fonctionnels		Nombre de patients	Pourcentage
Signes généraux	Asthénie/Anorexie	9	56,25%
	Arthromyalgie	2	12,5%
	Fièvre	4	25%
Signes neurologiques	Troubles de conscience	16	100%
	Céphalées	3	18,75%
	Troubles du sommeil	4	25%
	Convulsions	2	12,5%
Signes digestifs	Ictère	16	100%
	Prurit	7	43,75%
	Diarrhée et/ou vomissements	8	50%
Signes hémorragiques	Purpura et/ou pétéchie et/ou ecchymose	1	6,25%
	Hématémèse	1	6,25%
	Gingivorragie	1	6,25%

## **B. Signes physiques :**

### **1. Examen général :**

- A leur admission, 2 patients dans notre série étaient instables sur le plan hémodynamique, avec des chiffres tensionnels bas, 5 autres patients ont installé une instabilité hémodynamique faite d'hypotension réfractaire au remplissage au cours de leur hospitalisation, nécessitant un recours aux drogues vasoactives.
- 1 patient était référé dans notre structure hospitalière intubé ventilé sur des critères hémodynamiques et neurologiques.
- Tous les patients avaient présenté un trouble de conscience à leur admission.
- 3 patients de notre série, soit 18,75%, présentaient une EH stade 4 dès leur admission, sans amélioration ultérieure de leur état de conscience.
- Une aggravation irréversible de l'état de conscience était observée chez 4 patients, soit 25 % de notre série.

**Tableau 2 : Répartition des patients selon l'évolution de l'EH.**

Stade initial de l'EH	Stade maximal de l'EH	Nombre de patients	Pourcentage
Stade I	Stade I	3	18,75%
Stade II	Stade II	4	25%
Stade II	Stade III	1	6,25%
Stade II	Stade IV	1	6,25%
Stade III	Stade III	2	12,5%
Stade III	Stade IV	3	18,75%
Stade IV	Stade IV	2	12,5%

**2. Examen abdominal :**

- L'examen abdominal a pour objectif la recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie retrouvés essentiellement en cas d'hépatopathie chronique, ou dans certaines maladies métaboliques découvertes dans le cadre d'une IHA (la tyrosinémie comme exemple)
- 1 patient de notre série, soit 6,25% des cas, avait une ascite.

**3. Examen neurologique :**

- L'examen neurologique avait objectivé des anomalies chez les adolescents de notre série, chez qui l'encéphalopathie hépatique était stade 2 et 3.
  - 2 patients avaient une hypo-réflexie, soit 12,5% des cas.
  - 3 patients avaient présenté un astérisis, soit 18,75% des cas.
  - Une rigidité, une hyper-réflexie avec un signe Babinski positif avaient été observés chez 1 patient de notre série, soit 6,25% des cas.

#### **4. Examen cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire :**

- Cet examen était réalisé de façon systématique chez tous nos patients à la recherche d'éventuelles complications, notamment une détresse respiratoire aigue pouvant survenir dans le cadre d'un syndrome hépato pulmonaire qui n'est pas rare en cas d'IHA fulminante, mais aussi à la recherche d'une altération de la fonction cardiaque dans le cas de certaines intoxications.
- Cet examen était normal à l'admission dans tous les cas de notre série.

### **IV. PARAMETRES PARACLINIQUES :**

#### **A. Biologie :**

##### **1. Hémogramme :**

- Il a été réalisé chez 100% des patients à l'admission.
- En tenant compte des normes d'hémoglobine variant en fonction de l'âge et du sexe, on a constaté qu'il seul patient présentait une anémie hypochrome microcytaire à son admission, soit 6,25% des cas.
- La moyenne du taux de plaquettes chez nos patients était  $194\ 250 \pm 82030$  éléments/mm<sup>3</sup>.
- Dans notre série, on a considéré comme étant une thrombopénie, un taux de plaquette inférieur à 150 000 éléments/mm<sup>3</sup>, ainsi, on a constaté que 4 patients de notre série avaient une thrombopénie, soit 25% des cas.
- La moyenne des leucocytes dans notre série était de  $10\ 200 \pm 4815$  éléments/mm<sup>3</sup>.
- 4 patients de notre série avaient une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, soit 25% des cas.

## 2. Bilan hépatique :

- Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan de cholestase et de cytolysse comprenant : GOT, GPT, GGT, PAL, bilirubine totale, directe et indirecte.
- Ce bilan était perturbé chez tous les patients, soit 100% de nos cas.

**Tableau 3 : Bilan hépatique des patients à l'admission.**

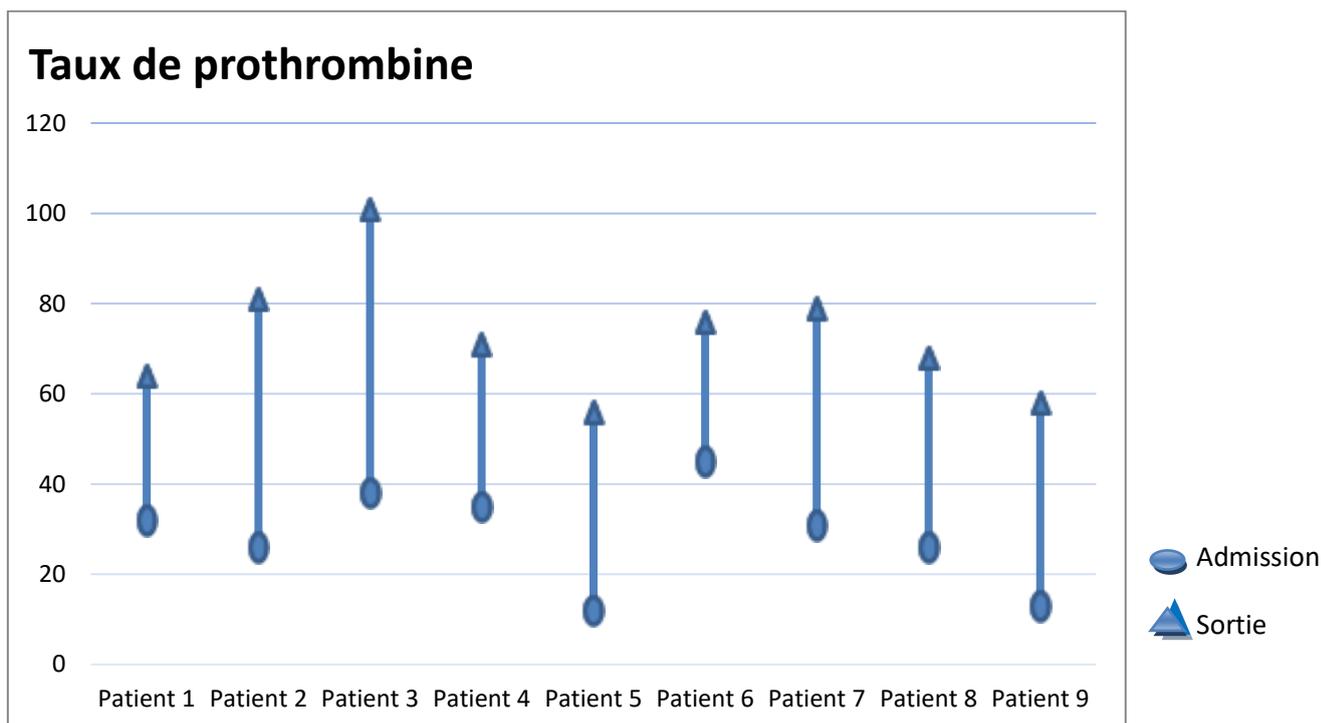
Paramètre biologique	Valeurs extrêmes	Moyenne	Nombre de fois la normale
GOT	350 à 17 000 UI/l	3250 UI/l	64
GPT	150 à 7 850 UI/l	2050 UI/l	42
GGT	40 à 240 UI/l	114 UI/l	2,8
PAL	40 à 150 UI/l	45 UI/l	1,6
BT	27 à 390 mg/L	165 mg/L	13,75
BD	18 à 242 mg/L	95 mg/L	47,5

- Afin d'analyser la fonction hépatique, un complément de bilan a été réalisé fait de :
  - Protidémie : chez 14 patients, soit 87,5 % des cas.
  - Albuminémie : chez 5 patients, soit 31,25% des cas.
  - Ammoniémie : chez 3 patients, soit 18,75% des cas.
  - Lactatémie : chez 5 patients, soit 31,25% des cas.
  - Glycémie : chez 16 patients, soit 100% des cas.
- Une hypoalbuminémie et une hyperammoniémie étaient observées chez tous les patients ayant bénéficié de ce bilan.

- La lactatémie avait varié entre des valeurs extrêmes allant de 2,13 à 12 mmol/l, l'hyperlactatémie a été observée chez tous les patients ayant bénéficié de ce bilan au cours de l'installation d'une défaillance multi viscérale.
- A noter que 10 patients, soit 62,5% des cas, avaient présenté une hypoglycémie à leur admission.

### **3. Bilan d'hémostase :**

- Tous les patients, soit 100% des cas, ont bénéficié d'un bilan fait de TP, TCA, INR.
- La moyenne d'INR chez nos patients est de 3,72.
- La moyenne du TP chez nos patients est de 25,6%.
- Une amélioration du TP après début de la prise en charge était observée chez 9 patients, soit 56,25 % des cas, correspondant aux patients survivants de notre série.
- Un TP > 50% avec une amélioration clinico-biologique constituaient l'un des critères principaux du transfert de nos patients en service de pédiatrie pour complément de prise en charge et suivi de leur hépatopathie.



**Figure 5 : Evolution du taux de prothrombine chez les patients survivants.**

- Le facteur V était demandé chez 4 patients seulement, soit 25% des cas, il était bas chez tous ces patients.
- Le facteur V était bas chez les patients ayant enregistré les TP les plus bas de notre série, à noter que les 3 patients avec un facteur V < 50 avec un TP < 50% sont tous décédés.

**Tableau 4 : Corrélation du TP et du facteur V dans notre série.**

Patient	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
TP	26%	11%	12%	5%
Facteur V	57	7,67	23	20

#### **4. Bilan rénal :**

- Un bilan rénal fait d'urée et créatinine a été réalisé chez tous les patients.
- Une insuffisance rénale aigue a été enregistrée chez 5 patients de notre série, soit 31,25% des cas. Tous ces patients avaient une origine toxique de leur insuffisance hépatocellulaire aigue.
- Dans notre série :
  - La moyenne d'urée était  $0,48 \pm 0,26$  g/l
  - La moyenne de créatinine était  $12,85 \pm 4,63$  mg/l

#### **5. Bilan métabolique et hydro électrolytique :**

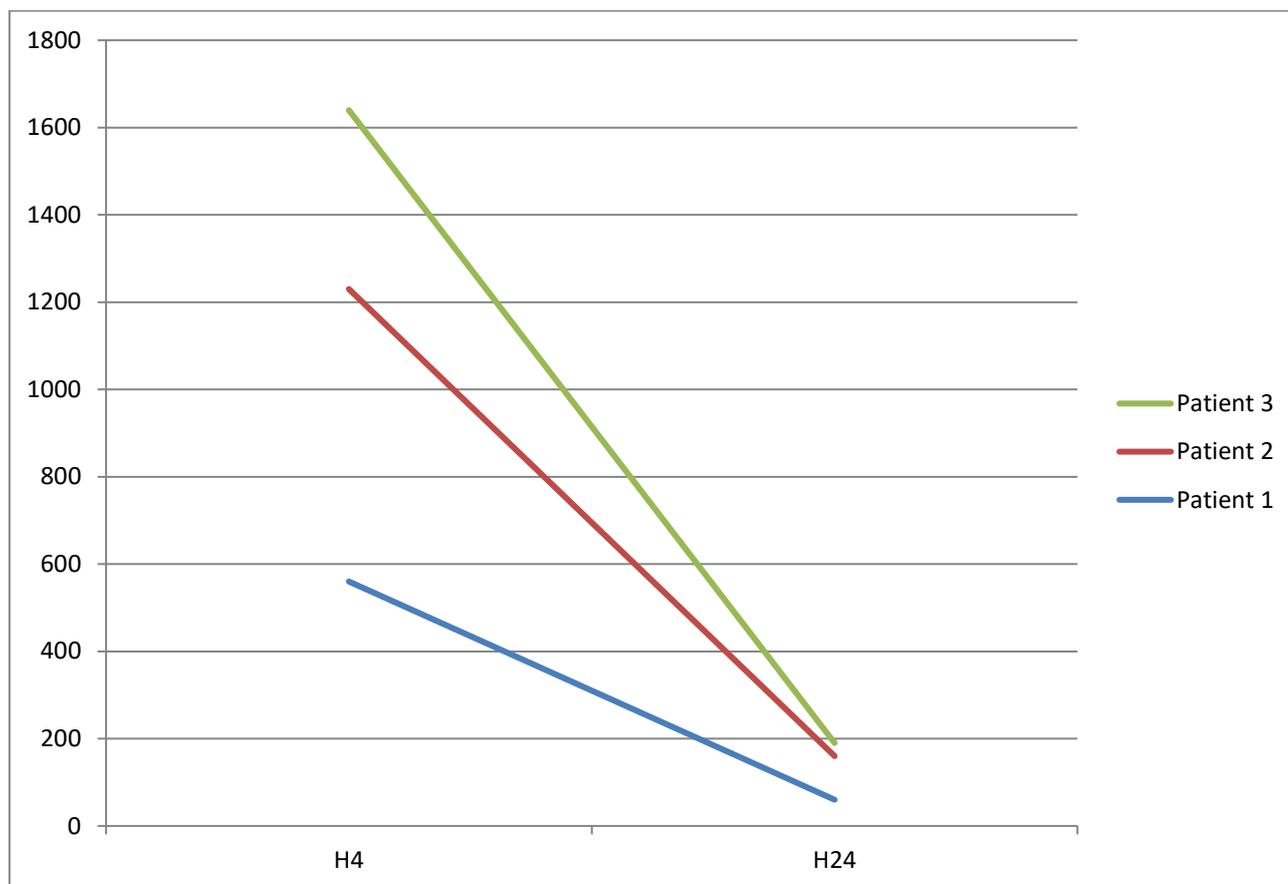
- Un ionogramme sanguin a été demandé chez tous les patients de notre série.
- Des troubles hydro électrolytiques peuvent être observés chez les patients atteints d'IHA, essentiellement les dysnatrémies, les dyskaliémies et les hypophosphatémies.
- 4 patients ont présenté une hyponatrémie, soit 25% des cas, avec des valeurs allant de 122 à 126 mEq/l
- 2 patients ont présenté une hyperkaliémie dans le cadre d'insuffisance rénale aigue, soit 12,5% des cas, avec des valeurs allant de 5,5 à 6 mEq/l.
- Une hypophosphatémie et une hypocalcémie ont été observées chez un seul patient, soit 6,25% des cas.
- Une hypomagnésémie a été trouvé chez un seul patient, soit 6,25% des cas.

## **6. Bilan infectieux :**

- Un bilan infectieux fait de NFS, hémoculture, ECBU a été demandé devant toute suspicion d'infection secondaire (aggravation du GCS, fièvre, hyperleucocytose).
- Seule une hémoculture est revenue positive, en faveur de BGN non identifié sensible aux céphalosporines 3ème génération.
- Seule une ECBU est revenue positive, en faveur d'Escherichia coli.

## **7. Bilan étiologique :**

- Le bilan étiologique dans notre série était basé sur la réalisation d'une recherche de toxiques et la réalisation de sérologies virales suivantes : HVA, HVB, HVC, HSV, CMV, EBV.
- Le bilan toxique était réalisé chez 12 patients, soit 75% des cas, avec comme résultats :
  - Paracétamolémie positive chez 3 patients, soit 18,75% des cas.
  - Trace d'attractylate de potassium dans le liquide gastrique chez 3 patients, soit 18,75% des cas.
  - Présence d'attractylate de potassium dans le liquide gastrique chez 1 patient, soit 6,25% des cas.
- Les taux de paracétamolémie retrouvés ont été considérés toxiques, en se basant sur les références de notre laboratoire (>200 mg/l).



**Figure 6 : Evolution du taux de paracétamolémie dans les premières 24H.**

- Les sérologies d'hépatites virales ont été réalisées chez les 12 patients, soit 75% des cas, et sont revenues positives chez 5 patients, soit 31,25 % des cas.
  - IgM anti HVA+, IgG anti HVA - : 18,75% des cas.
  - IgM anti HSV +, IgG anti HSV - : 6,25% des cas.
  - IgM anti VCA +, IgG anti VCA -, IgG anti EBNA - : 6, 25% des cas.

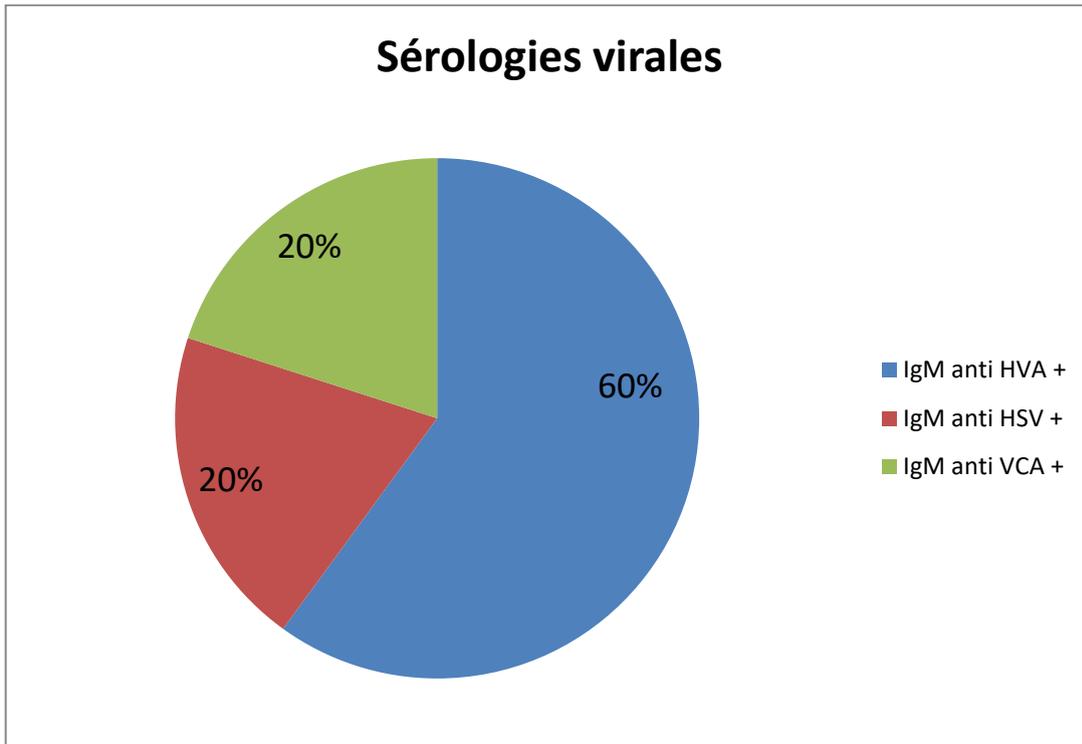


Figure 7 : Répartition des sérologies virales positives de notre série.

## B. Imagerie :

### 1. Radiographie standard du thorax :

- Cet examen a été réalisé chez tous les patients admis, soit 100% des cas.
- Aucune anomalie n'a été observée chez tous les patients au cours de leur hospitalisation.

### 2. Echographie abdominale :

- 16 patients de notre série, soit 100% des cas, ont bénéficié d'une échographie abdominale au cours de leur hospitalisation.
- L'échographie abdominale a pour objectif de détecter d'éventuels signes d'hépatopathie chronique notamment une hépatomégalie, une splénomégalie, mais aussi d'éliminer d'autres diagnostics différentiels tels que l'atrésie des voies biliaires.
- Dans notre série, 83,33% des échographies abdominales réalisées n'avaient objectivé aucune anomalie.

**Tableau 5 : Répartition des résultats d'échographie abdominale.**

Résultat	Nombre de patients	Pourcentage
Vésicule biliaire non distendue à paroi épaissie	1 patient	6,25%
Epanchement péritonéal de moyenne abondance	1 patient	6,25%
Normale	14 patients	87,5%

### 3. Scanner cérébral :

- 9 scanners cérébraux ont été réalisés dans notre série, revenant normaux chez 5 patients, soit 31,25 % des cas.
- 4 patients avaient présenté un œdème cérébral diffus, soit 25%, dont 1 présentait un engagement temporal et amygdalien associé.

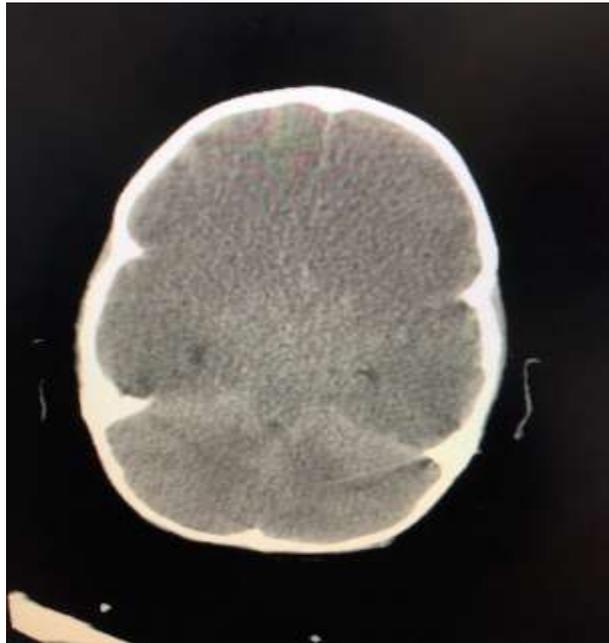


Figure 8 : Œdème cérébral diffus de l'étage sus tentoriel.



Figure 9 : Œdème cérébral diffus avec engagement temporal et amygdalien.

## V. ETIOLOGIES :

- Dans notre série, 3 grandes catégories d'étiologies ont été retrouvées, nos patients ont été répartis comme suit :
  - Causes toxiques : les plus fréquentes, retrouvées chez 10 patients de notre série, soit 62,5% des cas, réparties comme suit :
    - Intoxication au paracétamol : 31,25%.
    - Intoxication à l'atractylis gummifera L. : 25%.
    - Intoxication à l'ansérine : 6,25%
  - Causes infectieuses : 5 patients, soit 31,25% des cas.
    - Hépatite A : 18,75%.
    - Hépatite à HSV : 6,25%.
    - Hépatite à EBV : 6,25%.
  - Cause indéterminée : 1 patient, soit 6,25% des cas.

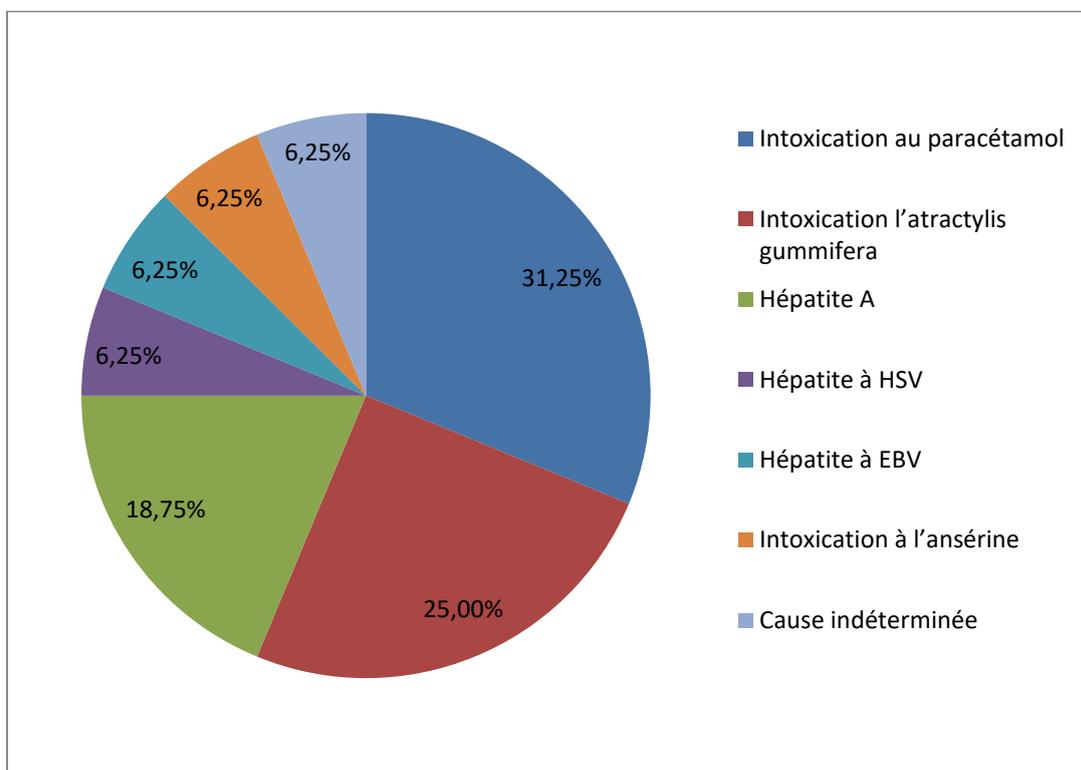


Figure 10 : Répartition des étiologies des patients de notre série.

## VI. COMPLICATIONS :

- L'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant est une maladie multi systémique qui se complique par plusieurs atteintes multi-viscérales.
- Tous les patients de notre série ont présenté des complications, que ce soit avant leur admission ou au cours de leur hospitalisation.

### A. Encéphalopathie hépatique :

- 16 patients se sont compliqués d'EH, soit 100% des cas.
- L'EH représentait le principal critère d'admission en milieu de réanimation dans notre série, présente chez 100% des cas.
- 6 patients, soit 37,5% des cas, ont été intubés sur critères neurologiques purs (GCS <8 ou aggravation du GCS).
- 4 patients dans notre série, soit 25% des cas, ont présenté des crises convulsives tonico cloniques généralisées de durée inférieure à 1 minute, et régressant après injection de diazépam (Valium) à la dose de 0,5 mg/kg.
- Le stade initial d'EH chez nos patients était réparti comme suit :

**Tableau 6 : Répartition des stades initiaux d'EH de nos patients.**

Stade Initial d'EH	Nombre de patients	Pourcentage
Stade I	3	18,75%
Stade II	6	37,5%
Stade III	5	31,25%
Stade IV	2	12,5%

## **B. Œdème cérébral :**

- Il s'agit d'une complication majeure de l'IHA.
- Cette complication a été confirmée par images scannographiques chez 4 patients de notre série, soit 25% des cas.
- Un DTC pathologique revenant en faveur d' HTIC a été observé chez ces 4 patients.
- La surveillance d'aggravation de l'œdème cérébral a été réalisée chez les 4 patients par DTC essentiellement.
- Une osmothérapie à base de mannitol et/ ou de sérum salé hypertonique a trouvé son indication chez ces patients, afin d'améliorer la PPC.
- Les 4 patients ayant présenté cette complication sont décédés.

## **C. Coagulopathie :**

- Cette complication a intéressé les 16 patients, soit 100% des cas.
- Le diagnostic a été retenu sur des critères biologiques : TP et/ou facteur V bas, INR élevé.
- Tous nos patients avaient des TP  $\leq$  50% à leur admission, classant donc l'insuffisance hépatocellulaire aigue comme grave.
- Aucun patient n'a présenté des manifestations thrombo-emboliques.
- 3 patients, soit 18,75% des cas, ont présenté des manifestations hémorragiques : purpura et ecchymoses (6,25%), gingivorragie (6,25%), hématomèse (6,25%),
- Une transfusion par produits sanguins labiles a été réalisée :
  - Plasma frais congelé : 3 patients (18,75%).
  - Culot plaquettaire : aucun patient.
  - Culot globulaire : 1 patient (6,25%).

- La transfusion de PFC dans un but unique d'améliorer le TP n'est plus recommandée, en dehors de présence de saignement actif ou avant la réalisation d'une procédure invasive. Les 3 patients avaient reçu les PFC avant leur admission en milieu de réanimation.

#### **D. Insuffisance rénale aigue :**

- 5 patients de notre série ont présenté cette complication, soit 31,25% des cas.
- Aucun patient n'était connu porteur d'insuffisance rénale antérieure.
- Les 5 patients avaient une insuffisance rénale initialement dès leur admission.
- L'oligurie a été constatée chez ces 5 patients.
- L'origine toxique de l'IHA était commune entre ces 5 patients.
- En se basant sur la classification RIFLE pédiatrique modifiée= pRIFLE, et en calculant le débit urinaire, nos patients étaient répartis comme suit :
  - Risk : 2 patients, soit 12,5% des cas.
  - Injury : 3 patients, soit 18,75% des cas.
- L'expansion volémique adéquate par cristalloïdes a trouvé son indication dans le cadre de l'optimisation hémodynamique et la réhydratation de ces patients.
  - Les diurétiques de l'anse type Furosémide ont été utilisé chez 1 patient afin d'améliorer la diurèse.
  - La posologie des médicaments nécessaires a été adaptée à la clairance de la créatinine, afin d'éviter les accidents de néphrotoxicité et les effets secondaires extra-rénaux.

- Une normalisation de la fonction rénale a été observée chez 3 patients de notre série, soit 18,75% des cas.
- Aucun patient de notre série n'a été hémodialysé au cours de son hospitalisation.

### **E. Troubles métaboliques et hydro-électrolytiques :**

- Ces complications ont intéressé 12 patients de notre série, soit 75% des cas, et donc constitue une complication très fréquente.

**Tableau 7: Répartition des troubles métaboliques et hydro électrolytiques.**

	Type de trouble	Nombre de patients	Pourcentage
<b>Troubles hydro électrolytiques</b>	Hyponatrémie	4	25%
	Hyperkaliémie	2	12,5%
	Hypophosphatémie	1	6,25%
	Hypocalcémie	1	6,25%
	Hypomagnésémie	1	6,25%
<b>Trouble métaboliques et acido basiques</b>	Hypoglycémie	10	62,5%
	Acidose métabolique	5	31,25%

## F. Infections secondaires :

- 8 patients (50%) ont bénéficié d'un bilan infectieux fait d'hémoculture, PDP et ECBU.
- Ce bilan a été demandé devant la présence de l'un des critères suivants:
  - Clinique : fièvre, hypothermie, sécrétion purulente ou modification de ses caractéristiques (couleur, quantité, odeur, ou consistance), saignement spontané, aggravation de l'état neurologique et/ou de l'œdème cérébral.
  - Biologique : aggravation des taux de GB ou des PNN ou élévation de CRP
  - Radiologique : image évocatrice de pneumonie sur radiographie du thorax.
- Parmi ces patients, on a objectivé 2 cultures positives :
  - Uroculture positive : Escherichia coli.
  - Hémoculture positive : BGN non identifié.
- Ces patients dont le bilan infectieux est revenu positif ont été mis sous antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme.

### **G. Complications cardio vasculaires :**

- Cette complication a intéressé 7 patients de notre série, soit 43,75% des cas.
- Cette instabilité s'est manifestée sous forme de :
  - Hypotension réfractaire au remplissage : 7 patients (43,75%)
  - Bradycardie : 3 patients (18,75%)
- Tous les patients ont été mis sous drogues vasoconstrictrices à base de noradrénaline avec des doses augmentées progressivement jusqu'à atteinte d'une dose maximale de 1,5  $\mu$ /Kg/min.
- Les patients qui ont présenté cette complication sont tous décédés.

## H. Défaillance multiviscérale :

- Le syndrome de défaillance multiviscérale avec vasodilatation, SDRA et insuffisance rénale, est une évolution non exceptionnelle de l'IHA chez l'enfant.
- Dans notre série, 3 patients ont présenté cette complication, soit 18,75% des cas.
- Les patients qui ont présenté cette complication sont tous décédés.

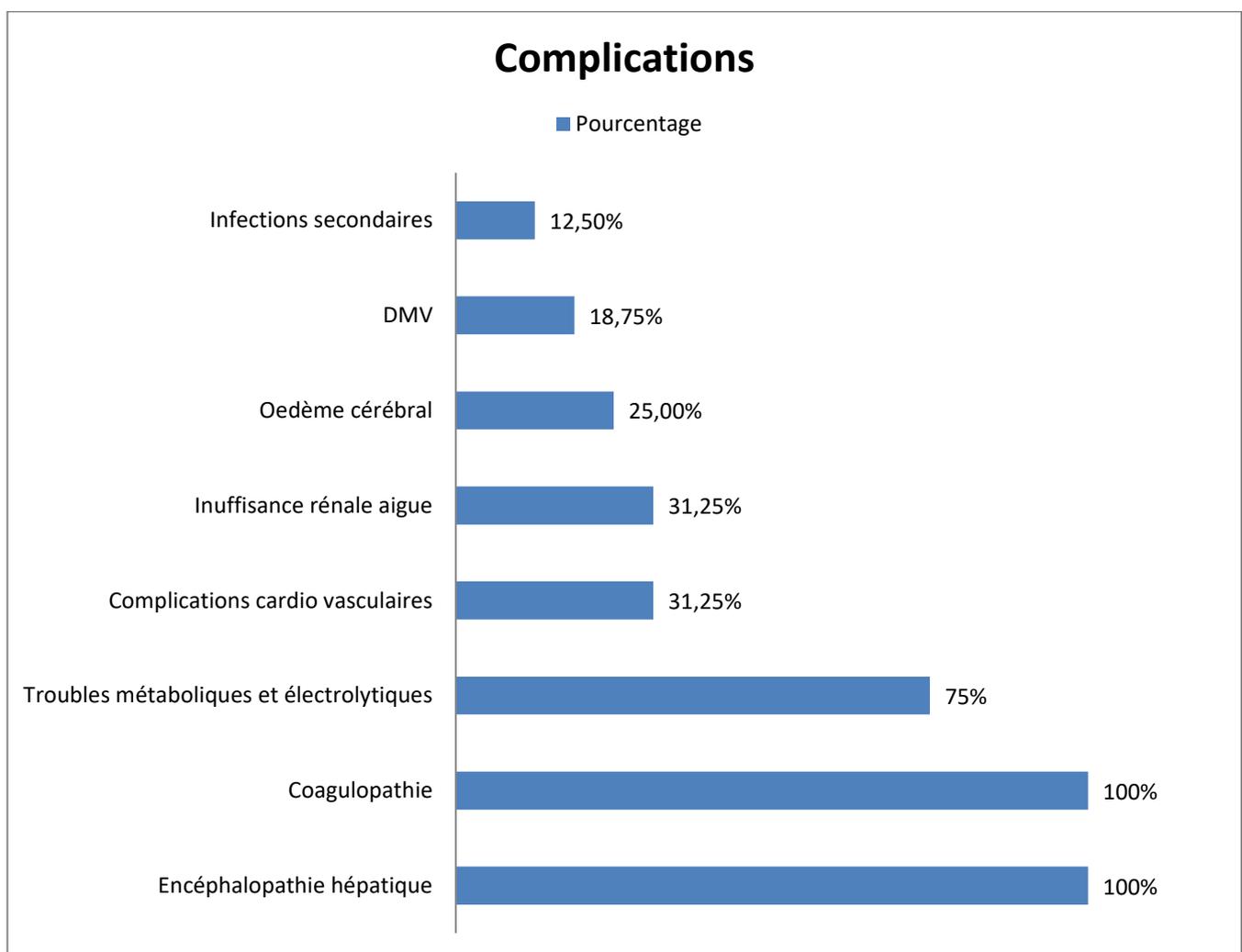


Figure 11 : Répartition des complications de nos patients.

## **VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **A. Mise en condition et monitoring :**

- A leur admission au service, les patients ont bénéficié de :
  - Un monitoring standard : tous les patients.
  - Une voie veineuse périphérique : tous les patients.
  - Un cathéter veineux central : 13 patients (81,25%).
  - Un cathéter artériel (radial ou fémoral) : 13 patients (81,25%).
  - Un sondage urinaire : tous les patients.
  - Un sondage gastrique : tous les patients.

### **B. Transfert vers un centre de transplantation hépatique :**

- Une transplantation hépatique a été retenue en se basant sur les critères de King's college chez 5 patients de notre série, soit 31,25% des cas.
- Un contact avec un centre de transplantation hépatique a été réalisé chez tous ces patients dès que l'indication de transplantation hépatique était posée.
- 3 patients ont bénéficié d'un transfert vers un centre spécialisé en transplantation hépatique, soit 60% des cas avec indication de TH.
  - 1 patient : CHU Mohammed VI de Marrakech.
  - 2 patients : Etranger (Luxembourg et Marseille).

### C. Critères d'admission en milieu de réanimation :

- L'admission en milieu de réanimation n'est pas systématique dans notre contexte en cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant.
- L'encéphalopathie hépatique était le critère présent chez tous les patients.
- D'autres critères, comme l'hypoglycémie non contrôlée, l'instabilité hémodynamique et l'insuffisance rénale aigue ont favorisé l'admission en milieu de réanimation.

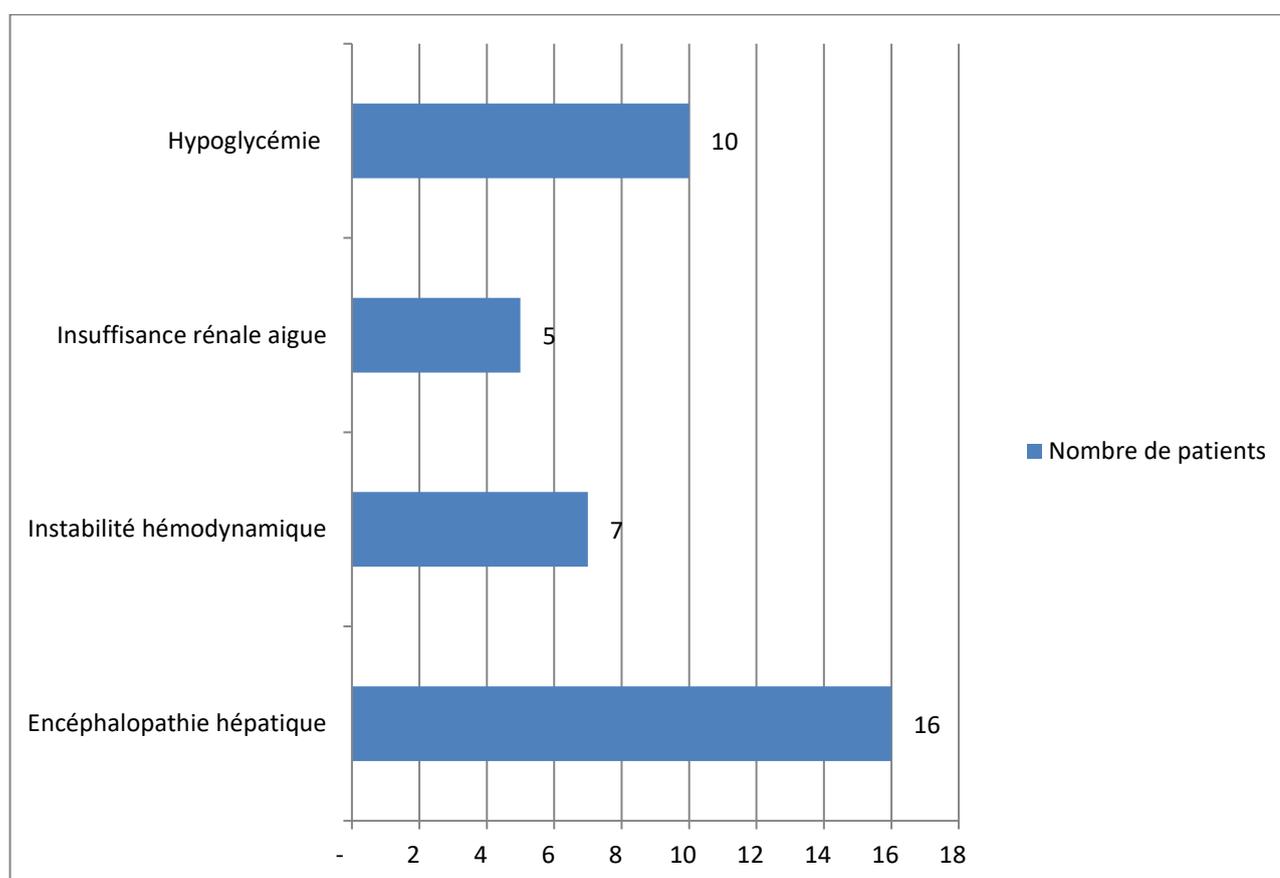


Figure 12 : Répartition des critères d'admission en milieu de réanimation.

## **D. Support neurologique :**

- Afin d'améliorer l'état neurologique, tous les patients de notre série ont bénéficié de :
  - Position demi assise avec un angle d'environ 30°.
  - Isolement dans une salle calme, avec limitation des visites et stimuli.
- Notre prise en charge médicale s'est axée sur :
  - Limitation de l'apport protidique en cas d'hyperammoniémie : 3 patients (18,75%).
  - Administration du lactulose (Duphalac) chez 12 patients (75%) et colistiméthate sodique (Colimycine) chez 10 patients (62,5%), dans un but de décontamination digestive.
  - Administration de la NAC chez tous patients (100%).
- Une recherche des signes d'HTIC était réalisée chez tous les patients de notre série en se basant sur les mesures du doppler transcrânien.
- 4 patients de notre série (25%), figurant tous parmi les patients intubés, ont présenté une HTIC au cours de leur hospitalisation avec des mesures pathologiques au DTC comme suit :
  - IP =1,52 VD = 22 cm/s
  - IP =1,55 VD = 18 cm/s
  - IP =1,63 VD = 16 cm/s
  - IP =1,68 VD = 19 cm/s

- Afin de remédier à l'HTIC et assurer une bonne perfusion cérébrale, 2 principales méthodes de thérapie hyper osmolaire ont été utilisées :
  - Perfusion de mannitol : 4 patients, soit 25% des cas.
  - Perfusion de sérum salé hypertonique en association au mannitol après échec de ce dernier en monothérapie : 2 patients, soit 12,5% des cas.

### **E. Support hémodynamique :**

- Une instabilité hémodynamique était installée à l'admission ou au cours de l'hospitalisation chez 7 patients de notre série, soit 43,75 % des cas. Ces patients étaient tous intubés ventilés sédatisés, et avaient bénéficié d'un monitoring invasif avec mise en place de cathéters artériels et veineux centraux.
- L'hypovolémie constitue la principale cause d'instabilité hémodynamique chez nos patients, elle était présente chez ces 7 patients.
- Le diagnostic de l'hypovolémie était suspecté en se basant sur des données cliniques (tachycardie, hypotension artérielle, oligo anurie, TRC allongé, froideur des extrémités, test de levée de jambes positif)
- Au cours de ces épisodes d'instabilité, un recours à l'ETT a été réalisé permettant d'identifier des signes de pré charge dépendance, associés à des variations respiratoires de la pression pulsée ( $\Delta PP \geq 13\%$ ).
- Un remplissage adéquat à la dose de 20ml/kg en 15 minutes a été réalisé chez tous les patients au cours des épisodes d'hypotension ou de tachycardie en rapport avec l'hypovolémie.
- En cas de non amélioration après remplissage, un recours aux drogues vasoactives était nécessaire :

**Tableau 8: Recours aux drogues vasoactives chez nos patients.**

Drogues vasoactives	Nombre de patients	Pourcentages
Noradrénaline	5	31,25%
Noradrénaline + Dobutamine	2	12,5%

- Les doses de noradrénaline ont été augmentées en fonction des objectifs hémodynamiques, avec une moyenne de 1,08  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  et des extrêmes allant de 0,2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  à 1,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ .
- La durée de recours à la noradrénaline avait varié entre 2 jours et 5 jours, avec une moyenne de 3,6 jours.

#### **F. Support ventilatoire :**

- L'intubation a été nécessaire chez 7 patients de notre série, soit 43,75% :
  - 6 patients intubés dans notre service.
  - 1 patient transféré intubé de Midelt.
- La seule indication d'intubation dans notre série était l'aggravation de l'encéphalopathie hépatique, elle a été réalisée afin d'assurer une bonne oxygénation et une protection des voies aériennes.
- Lors des intubations pour les critères sus cités, les inductions se faisaient en séquence rapide, à estomac plein :
  - Pré-oxygénation
  - Injection d'un hypnotique : Propofol chez 100% des patients, administré par titration sans dépassement d'une dose 2,5 mg/Kg.
  - Injection d'un curare : Bromure de rocuronium chez 100% des patients, à la dose de 1 mg/Kg.
  - Manœuvre de Sellick

- Intubation endo-trachéale
- L'entretien de la sédation se faisait toujours par l'association de :
  - Morphinique : Fentanyl
  - Hypnotique : Midazolam
- La sédation était toujours maintenue à de faibles doses afin d'éviter une aggravation de l'état neurologique et de la fonction hépatique.
- Aucun patient de notre série n'a été extubé au cours de son hospitalisation.

### **G. Support hématologique :**

- La coagulopathie est une complication constante au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigue, et donc un recours à la transfusion par produits sanguins labiles s'avère parfois nécessaire.
- Culots globulaires :
  - 1 patient de notre série a été transfusé par 1 CG, soit 6,25% des cas.
  - L'indication de la transfusion de culots globulaire était la présence d'un saignement actif (hématémèse) associé à une anémie mal tolérée cliniquement (Hb =7,1 g/dl).
- Plasma frais congelé :
  - 18,75% des patients ont été transfusés par des PFC, avec une moyenne de 0,375 PFC par patient.
  - L'indication de la transfusion par PFC était la présence de troubles de la coagulation concomitants aux signes hémorragiques (gingivorragie, hématémèse).

## **H. Support rénal :**

- L'insuffisance rénale aigue est une complication fréquente en cas d'IHA (33,33%), et donc le support de la fonction rénale a été assurée par :
  - Surveillance rapprochée du bilan hydrique : 100% des patients.
  - Evitement des médicaments néphrotoxiques : 100% des patients.
  - Adaptation des doses thérapeutiques des différents médicaments utilisés à la clairance de la créatinine : 100% des patients.
  - Réhydratation adaptée aux entrées et sorties hydriques : 100% des patients.
  - Expansion volémique par des cristalloïdes SS 0,9% chez les patients oligo anuriques présentant une IRA : 31,25% des cas.
  - Administration des diurétiques de l'anse type Furosémide (Furilan) : 6,25% des cas.
- 2 patients (12,5%) ont normalisé leur fonction rénale après les mesures sus-citées, les 3 autres patients sont décédés.
- Aucun patient n'a nécessité un recours à l'épuration extra rénale.

## **I. Support infectieux :**

- Une infection chez l'enfant atteint d'IHA doit être suspectée devant la survenue d'un : saignement spontané, hypothermie spontanée, défaillance d'organes, l'aggravation de l'état neurologique ou progression de l'œdème cérébral et devant l'élévation des globules blancs.
- Une antibiothérapie à base de céphalosporines 3ème génération a été démarrée chez les 2 patients dont le bilan infectieux était positif : infection urinaire à Escherichia Coli (6,25%) et bactériémie à BGN (6,25%).

## **J. Support métabolique et hydro électrolytique :**

- L'hypoglycémie était l'une des complications fréquentes, et un critère majeur dans l'admission en milieu de réanimation.
- Les 10 patients, soit 62,5% des cas, ayant présenté l'hypoglycémie ont bénéficié d'une perfusion continue de SG 10% avec un débit variant entre 10 et 15 mg/kg/min.
- Cette attitude a permis de maintenir des chiffres glycémiques corrects variant entre des extrêmes de 0,75 et 1,65 g/l .
- 4 patients avaient présenté une hyponatrémie :
  - 3 patients (18,75%) ont bénéficié d'une majoration de la dose du NaCl de 3g à 4g dans leur ration de base qui était 500cc de SG 10% par 12 heures.
  - 1 patient (6,25%) avait présenté une hyponatrémie profonde <120 mmol/l, et donc une correction par du SS hypertonique a été démarrée, permettant une correction des chiffres après 48 heures.
- 2 patients avaient présenté une hyperkaliémie dans le cadre d'une IRA :
  - Les ECG réalisés n'avaient pas montré l'existence de signes électriques.
  - L'administration de sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate) par voie entérale, et des diurétiques de l'anse (Furosémide) par voie parentérale a permis une correction des chiffres potassiques.
- Les patients ayant présenté une hypophosphatémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie ont tous bénéficié d'une supplémentation en phosphore, calcium et magnésium avec des bilans de contrôle corrects.

### **K. Support nutritionnel :**

- Afin d'assurer leurs besoins énergétiques des enfants en IHA qui sont souvent en hyper catabolisme, une nutrition entérale a été maintenue chez 14 patients, soit 87,5% des cas.
- 2 patients de notre série, soit 12,5% des cas, étaient dénutris et ont donc bénéficié d'une nutrition parentérale.

### **L. Support gastro-intestinal :**

- 1 patient dans notre série, soit 6,25% des cas, avait présenté une ascite au cours de son hospitalisation.
  - La cause identifiée était l'hypoalbuminémie sévère à 22 g/l.
  - Ce patient présentait une détresse respiratoire associée, un traitement par les diurétiques de l'anse (Furosémide) à la dose de 0,5mg/Kg/8h a été démarré.
- 1 patient a présenté un épisode d'hématémèse sans cause identifiée, il a été mis sous protection gastrique prophylactique à base d'IPP à la dose de 10mg/J.
- 11 patients (68,75%) avaient bénéficié d'une protection gastrique prophylactique par IPP, alors que que 5 patients (31,25%) étaient mis sous protection gastrique par anti H2.

### **M. Traitement étiologique :**

- La N-acétylcystéine (Exomuc) était le traitement utilisé chez les 5 patients (31,25%) dont le diagnostic était une intoxication au paracétamol. Le protocole consistait en l'administration d'une dose d'attaque 140 mg/Kg suivie de doses d'entretien par 70mg/kg/4 heures jusqu'un total de 17 doses.
- A noter que la NAC a été administrée chez tous les patients de notre série, quel que soit l'étiologie retenue.
- 1 patient de notre série (6,25%) était diagnostiqué porteur d'une hépatite à HSV, indiquant un traitement par acyclovir (Zovirax) à la dose 10 mg/kg/8 heures.

### **N. Transplantation hépatique :**

- Aucun patient de notre série n'a bénéficié au cours de son hospitalisation ou après son transfert vers une structure spécialisé d'une transplantation hépatique.
- L'indication de la transplantation hépatique a été retenue chez 4 patients, soit 25% des cas, en se basant sur les critères de transplantation hépatique du King's College.
- Les étiologies des patients chez lesquels une TH était indiquée figuraient dans la catégorie d'IHA non liée au paracétamol : hépatite à HSV, hépatite à EBV, hépatite A, et intoxication à l'ansérine.
- Ces patients avaient au moins 3 critères parmi les 5 critères de la TH du King's college.

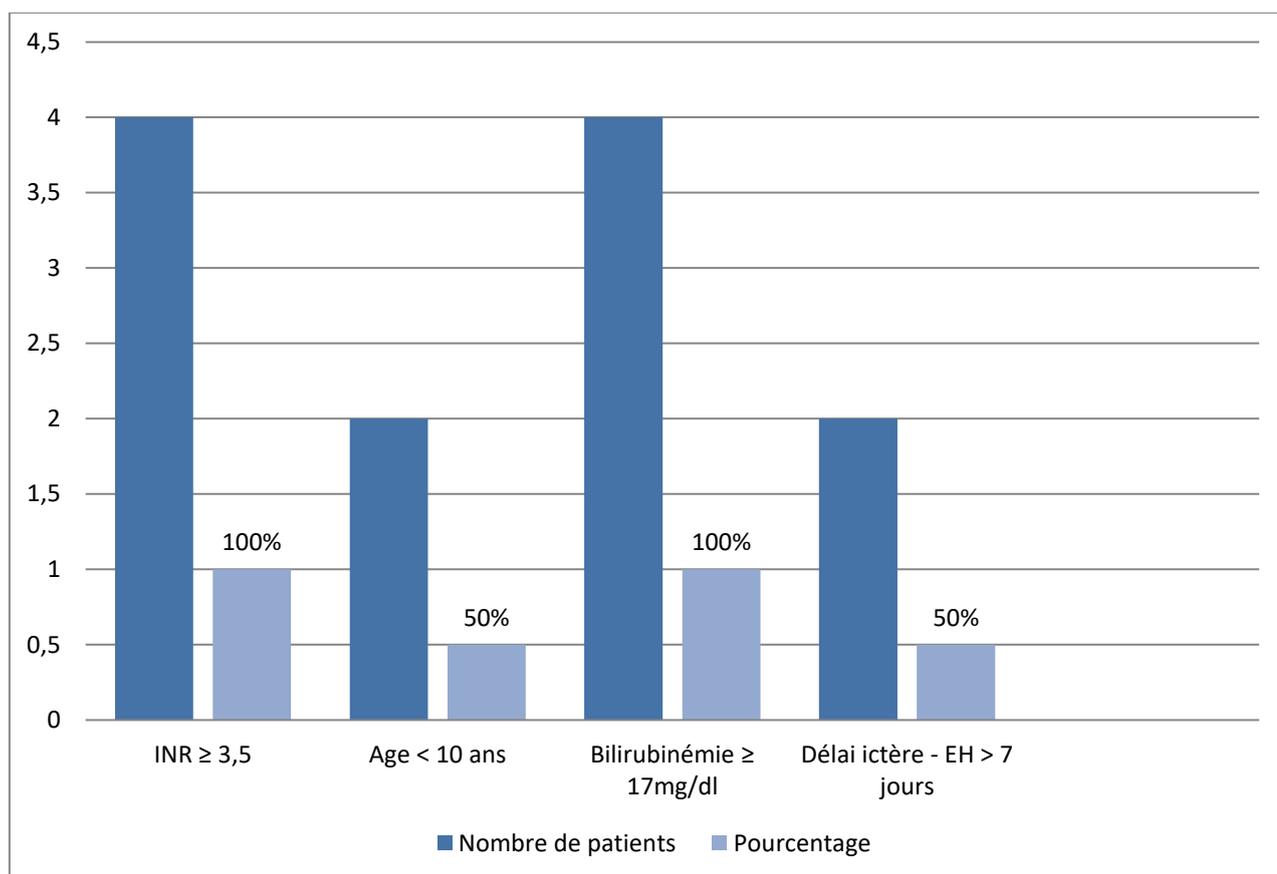


Figure 13: Critères de transplantation hépatique dans notre série.

### VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

- 7 patients de notre série, soit 43,75% des cas, sont décédés au cours de leur hospitalisation ou après leur transfert en structure spécialisée après avoir retenu l'indication de la transplantation hépatique.

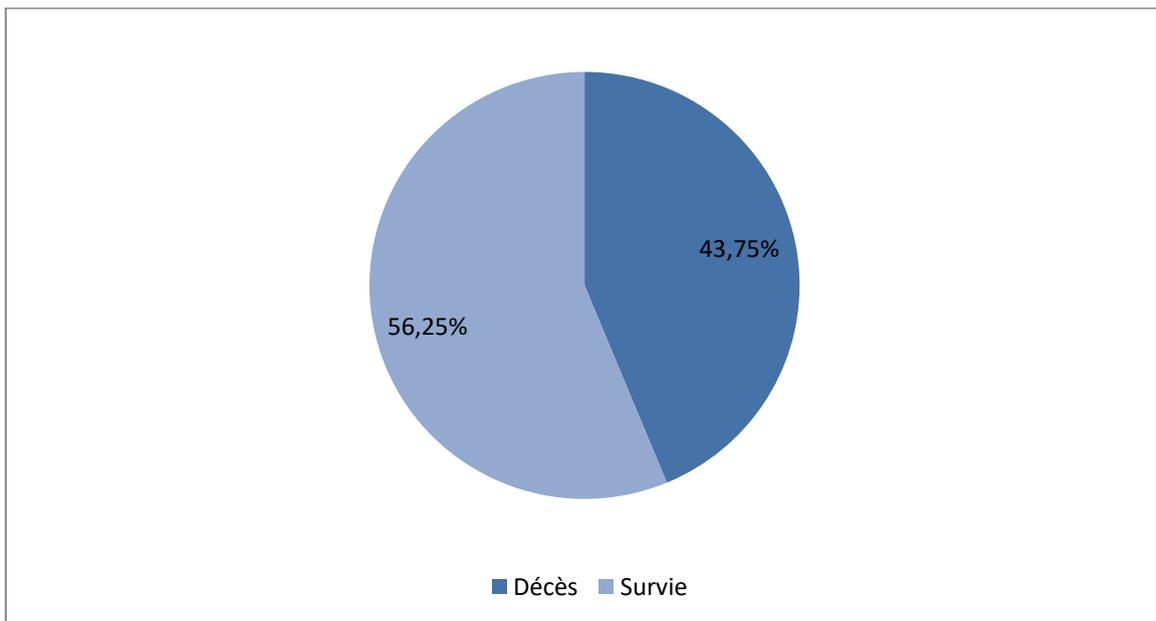


Figure 14 : Evolution des patients de notre série.

- Les causes du décès identifiées ont été les suivantes :

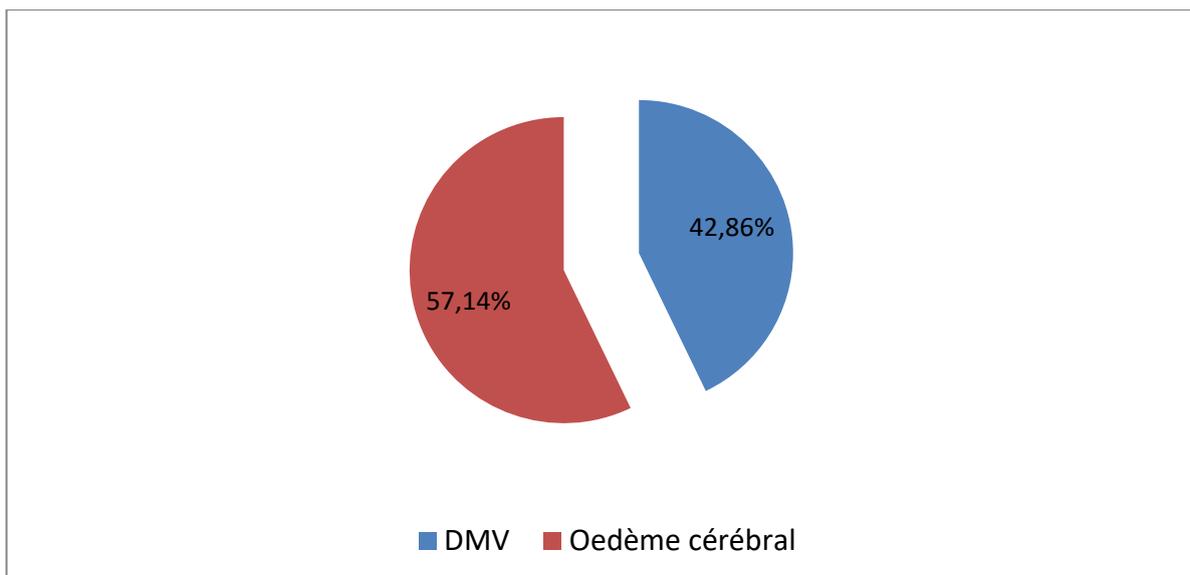


Figure 15 : Causes du décès dans notre série.

N	Age	Sexe	MC	ATCD	Clinique	Biologie	Imagerie	Etiologie	Complications	PEC	Evolution
1	6 ans	F	Ictère apyrétique	Prise de paracétamol	Ictère Troubles digestifs EH stade 1	BT=120 BD=90 GOT=11N GPT=13N GGT=N PAL=N TP= 35% INR=2,65 Gly = 0,65 Paracétamolémie =560 (H4) / 60(H24)	Rx thorax = N Echographie abdo= N	Intoxication au paracétamol	EH Coagulopathie Hypoglycémie	Traitement symptomatique Traitement étiologique : NAC	Survie
2	12 ans	F	Ictère fébrile	Prise de paracétamol	Ictère fébrile Céphalées Hyporéflexie EH stade 2	BT=240 BD=185 GOT=52N GPT=45N GGT=3N PAL=2N TP= 38% INR=3,2 Gly=0,48 Paracétamolémie = 670 (H4)	Rx thorax = N Echographie abdo= N	Intoxication au paracétamol	EH Coagulopathie Hypoglycémie	Traitement symptomatique Traitement étiologique : NAC Remplissage et diurétiques	Survie
3	10 ans	M	Ictère apyrétique	Aucun	Ictère Troubles digestifs EH stade 1	BT=344 BD= 149 GOT=50N GPT=30N GGT=4N PAL=3N TP= 32% INR=2,90 Gly= 1,38	Rx thorax = N Echographie abdo= N	Indéterminée	EH Coagulopathie	Traitement symptomatique	Survie
4	5 mois	M	Vomissement	Prise de paracétamol	Ictère Troubles digestifs EH stade 1	BT=30 BD=18 GOT=4N GPT=3N GGT=N PAL=N TP= 45% INR=2,35 Gly= 0,65 Paracétamolémie =410 (H4) 30(H24)	Rx thorax = N Echographie abdo= N	Intoxication au paracétamol	EH Coagulopathie Hypoglycémie Tr. Electrolytiques	Traitement symptomatique Traitement étiologique : NAC	Survie
5	3 ans	F	Ictère fébrile	Aucun	Ictère fébrile Hématémèse EH stade 2	BT=272 BD=1131 GOT=23N GPT=28N GGT=3N PAL=N TP= 5% INR = 11 FV=20 Gly= 0,8 séro HSV +	Rx thorax = N Echographie abdo= N TDM cérébrale = œdème cérébral diffus, engagement temporal et amygdalien	Hépatite à HSV	EH Œdème cérébral Coagulopathie Hypoglycémie Hypotension	IVS (5J) Mis sous noradrénaline (5J) Mannitol et SS hypertonique Transfusion par 1 CG et 2 PFC Traitement symptomatique	Décès
6	2 ans	M	TC	Prise de paracétamol	Ictère Troubles digestifs Ascite Crises convulsives EH stade 4	BT=25 BD= 21 GOT=340N GPT= 157N GGT=6N PAL=N TP=9% INR=5,3 Gly=0,36 Urée=0,8 Créat=15 Paracétamolémie = 80 (J4)	Rx thorax = N Echographie abdo= épanchement péritonéal TDM cérébrale= N	Intoxication au paracétamol	EH Coagulopathie Hypoglycémie Hypotension Infections IRA	IVS (2J) Mis sous noradrénaline (2J) Remplissage et diurétiques Traitement symptomatique	Décès

7	2 ans	F	TC	Otites et angines à répétition	Ictère Troubles digestifs Crises convulsives Gingivorragies EH stade 2	BT=123 BD= 69 GOT=324N GPT= 82N GGT=7N PAL=5N TP=12% INR=4,4 FV= 23 Gly= 0,4 Séro EBV +	Rx thorax = N <u>Echographie abdo= N</u> <u>TDM cérébrale= œdème</u> cérébral diffus	Hépatite à EBV	EH Œdème cérébral Coagulopathie Hypoglycémie Tr. électrolytiques Hypotension	IVS (4J) Mis sous noradrénaline (4J) Mannitol et SS hypertonique Transfusion par 2 PFC Traitement symptomatique	Décès
8	11 ans	M	TC	Prise de paracétamol	Ictère Troubles digestifs EH stade 2	BT=75 BD= 30 GOT=37N GPT= 82N GGT=1,5N PAL=1,6N TP=12% INR=3,99 Gly= 1,3 Bilan toxico = negative	Rx thorax= N <u>Echographie abdo= N</u> <u>TDM cérébrale= N</u>	Intoxication au paracétamol	EH Coagulopathie	Traitement symptomatique	Survie
9	15 ans	M	TC	Aucun	Ictère Troubles digestifs Purpura, ecchymoses Astérisis EH stade 3	BT=390 BD= 242 GOT=13N GPT= 11N GGT=N PAL=N TP=11% INR= 4,46 FV=7,67 Gly= 1,15 IgM HVA +	Rx thorax = N <u>Echographie abdo= N</u>	Hépatite A	EH Coagulopathie Hypoglycémie Hypotension Infections	IVS (5J) Mis sous noradrénaline (5J) Transfusion par 2 PFC Traitement symptomatique	Décès
10	13 ans	F	TC	Aucun	Ictère fébrile EH stade 2	BT=27 BD= 26 GOT=23N GPT=25,5N GGT=3,7N PAL=N TP:31% INR=2,8 Gly= 1,31 IgM HVA +	Rx thorax= N <u>Echographie abdo= N</u> <u>TDM cérébrale= N</u>	Hépatite A	EH Coagulopathie	Traitement symptomatique	Survie
11	14 ans	M	Ictère fébrile	Aucun	Ictère fébrile Troubles digestifs Céphalées Hypo réflexie, astérisis EH stade 2	BT=317 BD= 194 GOT=17N GPT= 18N GGT=2N PAL=N TP=26% INR=2,8 FV= 57 Gly= 0,74	Rx thorax = N <u>Echographie abdo= VB</u> distendue à paroi non épaissie	Hépatite A	EH Coagulopathie Hypoglycémie	Traitement symptomatique	Survie
12	14 ans	M	TC	Aucun	Ictère apy Céphalées Astérisis, rigidité Hyper réflexie Babinski + EH stade 3	BT=275 BD= 138 GOT=52N GPT=81N GGT=6N PAL=N TP=13% INR=3,61 Gly= 0,28 Bilan toxico = negative Urée=0,45 Créat=12	Rx thorax= N <u>Echographie abdo= N</u> <u>TDM cérébrale= œdème</u> cérébral diffus	Intoxication à l'ansérine	EH Œdème cérébral Coagulopathie Hypoglycémie Hypotension IRA Tr. électrolytiques	IVS (2J) Mis sous noradrénaline (2J) Mannitol Traitement symptomatique	Décès

13	12 ans	F	TC	Aucun	Ictère Crises convulsives EH stade 4	GOT=32N GPT=121N TP=13% Gly= 0,11 Troponine=6,9 Bilan toxico = Trace d' atractylate de potassium Urée=0,63 Créat=12	Rx thorax= N <u>Echographie abdo=</u> N <u>TDM cérébrale=</u> œdème cérébral diffus	Intoxication à l'atractylis gummifera	EH Œdème cérébral Coagulopathie Hypoglycémie IRA	IVS (1J) Mannitol Mis sous noradrénaline (1J) Traitement symptomatique	Décès
14	11 ans	M	TC	Aucun	Ictère EH stade 3	GOT= 37N GPT=146N TP=50% Gly= 0,17 Troponine=1,01 Bilan toxico =présence d' atractylate de potassium Urée=0,73 Créat=33	Rx thorax= N <u>Echographie abdo=</u> N <u>TDM cérébrale=</u> N	Intoxication à l'atractylis gummifera	EH Coagulopathie Hypoglycémie IRA	IVS (1J) Mis sous noradrénaline (1J) Traitement symptomatique	Décès
15	11 ans	F	TC	Aucun	Ictère Crises convulsives EH stade 3	GOT= 21N GPT=24N TP=26% Gly= 0,14 Troponine=0,02 Bilan toxico = trace d' atractylate de potassium Urée=0,3 Créat=7	Rx thorax= N <u>Echographie abdo=</u> N	Intoxication à l'atractylis gummifera	EH Coagulopathie Hypoglycémie	Traitement symptomatique	Survie
16	8 ans	M	TC	Aucun	Ictère EH stade 3	GOT= 80N GPT=62N TP=13% Gly= 0,10 Troponine=0,01 Bilan toxico = trace d' atractylate de potassium Urée=0,49 Créat=5	Rx thorax= N <u>Echographie abdo=</u> N <u>TDM cérébrale=</u> N	Intoxication à l'atractylis gummifera	EH Coagulopathie Hypoglycémie IRA	Traitement symptomatique	Survie

# DISCUSSION

**CHAPITRE 1 :**

**RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET**

**PHYSIOPATHOLOGIQUE**

## **I. PHYSIOLOGIE HEPATIQUE :**

### **A. Débit sanguin hépatique :**

- Le débit sanguin hépatique (DSH), résultant du débit de la veine porte (70% du DSH) et de l'artère hépatique (30% du DSH), représente 25% du débit cardiaque. Au repos, le débit sanguin hépatique total est de 1200 à 1500ml/min (100ml/min/100g). Les hépatocytes reçoivent donc à la fois du sang artériel et du sang veineux. Le drainage veineux hépatique se fait vers la veine cave inférieure.
- Cette distribution anatomique permet au foie de métaboliser, détoxifier ou encore stocker l'ensemble des substances provenant du système digestif avant leur retour au cœur droit puis dans la grande circulation.

#### **1. Facteurs intrinsèques de la régulation du DSH :**

- Les facteurs de la régulation intrinsèque du DSH sont au nombre de trois :
  - L'autorégulation d'origine vasculaire : il s'agit d'une régulation myogénique. Son but est de modifier le calibre de l'artère hépatique afin de maintenir un débit constant malgré les modifications de la pression artérielle [10]. Cette autorégulation existe dans un foie métaboliquement actif (au cours de la digestion) et est absente dans un foie non stimulé (à jeun), Le système porte ne semble pas posséder d'autorégulation.
  - Régulation d'origine métabolique : elle permet de modifier le DSH lors d'une hypoxie, d'une hypercapnie ou d'une alcalose. L'hyperosmolarité postprandiale augmente à la fois le débit artériel hépatique et portal [11].
  - Régulation réciproque artère hépatique/veine porte : la diminution du débit sanguin portal entraîne l'augmentation du débit artériel hépatique par baisse des résistances vasculaires artérielles. Cette relation

réciroque entre l'artère hépatique et la veine porte tend à maintenir constants l'apport en oxygène hépatique et le débit sanguin hépatique total.

## **2. Facteurs extrinsèques de la régulation du DSH :**

- La régulation extrinsèque du DSH passe par le système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, et par des facteurs humoraux.
- La stimulation distale du système nerveux sympathique réduit de façon brutale le débit et le volume sanguins hépatiques.
- Des substances vasoactives d'origine endogène, comme l'adrénaline, l'angiotensine II, la vasopressine ou encore le glucagon, participent également à la régulation extrinsèque du débit sanguin hépatique. L'adrénaline et l'angiotensine II entraînent une vasoconstriction tandis que le glucagon et la vasopressine entraînent une vasodilatation artérielle hépatique et veineuse porte.

## **B. Fonctions métaboliques du foie :**

### **1. Métabolisme protéique :**

- Le foie synthétise une grande partie des protéines de l'organisme, en particulier l'albumine, les facteurs de coagulation et les protéines de l'inflammation.
- L'albumine représente 10 à 15 % de la synthèse protéique hépatique. Elle fixe de nombreuses substances et assure leur transport, toute variation de celle-ci entraînera une modification inverse de la fraction libre des différentes substances et donc, une modification de leur activité ou de leur toxicité.
- Le foie synthétise par ailleurs la plupart des facteurs de la coagulation. Ces facteurs sont vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) ou vitamine K indépendants (V, XI, XII, XIII et le fibrinogène). La demi-vie courte des facteurs de coagulation a pour conséquence leur diminution dès la phase précoce d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë [12].
- Enfin, le foie est un carrefour métabolique essentiel aboutissant à la synthèse de glutamine et d'ions ammonium. Ces ions ammonium sont transformés en urée. Le foie joue ainsi un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre acido-basique.

## **2. Métabolisme glucidique :**

- Le foie joue un rôle déterminant dans la régulation de la glycémie. Il est producteur ou consommateur de glucose, en fonction des entrées et des sorties en substrats glucidiques au niveau hépatique.
- Il répond à la déplétion en hydrates de carbone par l'augmentation de production de glucose à partir des réserves endogènes. Le glycogène hépatique est dégradé en glucose et permet l'augmentation de la production hépatique de glucose. Les réserves en glycogène sont faibles et le relais est rapidement pris par la néoglucogenèse.
- Les catécholamines et le glucagon stimule la néoglucogenèse tandis que l'insuline antagonise leur action.

## **3. Métabolisme lipidique :**

- Les lipides accèdent au foie par la lymphe et le sang sous forme de chylomicrons, puis, grâce à une réaction en chaîne, sont dégradés en acétylcoenzyme A.
- L'acétyl-coenzyme A est une molécule-clé dans de nombreux métabolismes tels que le cycle des acides tricarboxyliques, la synthèse de phospholipides, du cholestérol et des lipoprotéines. Elle est soumise à l'influence hormonale du glucagon (oxydation des acides gras libres) et de l'insuline (action anti-lipolytique). L'acétyl-coenzyme A sera lui-même dégradé dans la mitochondrie en dioxyde de carbone, en eau et en corps cétoniques.
- D'autre part, le glucose en excès, après saturation des réserves en glycogène ainsi que d'autres voies métaboliques, est finalement converti par le foie en acides gras libres.

### **C. Fonction endocrinienne du foie :**

- Le foie intervient dans la régulation du métabolisme de nombreuses hormones [13].
- À ce titre, la moitié de l'insuline sécrétée par le pancréas est dégradée par le foie au premier passage. La thyroxine est activement captée par le foie pour être transformée en tri-iodothyronine, soit inactivée. Le foie synthétise aussi les protéines de transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.
- L'aldostérone, les œstrogènes, les androgènes et l'hormone anti diurétique sont tous inactivés par le foie.
- Ainsi toute perturbation du fonctionnement hépatique peut entraîner des désordres endocriniens.

### **D. Fonctions hématologiques et immunologiques :**

- Le foie est responsable d'une grande partie de l'activité érythropoïétique entre la neuvième et la vingt-quatrième semaine de gestation et continue à être un site important d'hématopoïèse jusqu'au deuxième mois de la vie [13]. Par ailleurs, l'hème est synthétisé préférentiellement dans la moelle osseuse et le foie à partir du métabolisme porphyrique.
- Le foie est le plus volumineux organe du système réticuloendothélial dans la mesure où 10 % de son poids correspond aux cellules de Küpffer. Du fait de sa capacité phagocytaire, la finalité de ce système pourrait être de jouer le rôle de filtre entre la circulation gastro-intestinale et la circulation générale.

## **E. Sécrétion biliaire :**

- Environ 300 mg de bilirubine sont synthétisés chaque jour, provenant en grande partie de la destruction des globules rouges, et transportés jusqu'au foie fixée à l'albumine [13,14].
- Dans les cellules hépatiques, la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique. Contrairement à la forme libre, la forme conjuguée n'est pas toxique et le pigment est rapidement excrété par le foie dans la bile puis dans le tube digestif.
- Une augmentation de la bilirubine conjuguée dans le plasma reflète a priori un défaut de sécrétion hépatique.
- La bile permet d'éliminer à partir du foie beaucoup de substances endogènes ou exogènes, tout en ayant un rôle important comme liquide digestif. La bile est secondairement modifiée dans les voies biliaires intrahépatiques et au niveau vésiculaire. De cette manière, les constituants de la bile tels que les sels biliaires, le cholestérol et les phospholipides se trouvent à forte concentration dans la bile vésiculaire.

## **F. Biotransformation des médicaments :**

- La biotransformation hépatique des médicaments fait intervenir plusieurs éléments: la clairance, le débit et l'activité enzymatique hépatiques, la sécrétion biliaire et le cycle entérohépatique.

### **1. Clairance hépatique :**

- La clairance hépatique correspond au volume de sang hépatique totalement débarrassé d'un médicament par unité de temps. La clairance hépatique totale est la somme de deux processus, l'activité métabolique hépatique induisant une clairance métabolique et la sécrétion de bile conduisant à une

clairance biliaire [14].

- La clairance hépatique est sous la dépendance de deux facteurs fondamentaux qui sont : la clairance intrinsèque et le débit sanguin hépatique.

## 2. Débit sanguin hépatique :

- Différentes méthodes de mesure du débit sanguin hépatique peuvent être utilisées. Les bagues électromagnétiques permettent de mesurer séparément les débits sanguins artériels hépatiques et veineux porte. C'est la technique la plus précise.
- Elle nécessite une implantation invasive de capteurs.
- Les autres méthodes sont fondées sur la clairance hépatique d'une substance circulante, la perfusion continue de vert d'indocyanine reste la méthode de référence.

## 3. Activité enzymatique hépatique :

- Le but de la biotransformation hépatique des xénobiotiques en général et des médicaments en particulier est de transformer des substances hydrophobes (molécules apolaires) en substances hydrophiles (molécules polaires) et permettre ainsi leur élimination urinaire ou biliaire. Pour ce faire, vont intervenir des réactions d'oxydoréduction et d'hydrolyse (réactions de phase I) et des réactions de conjugaison (réactions de phase II) [14,15].

**4. Sécrétion biliaire et cycle entérohépatique :**

- La sécrétion biliaire des médicaments dépend de leurs caractéristiques physicochimiques. Le cycle entérohépatique des médicaments intervient aussi dans leur biodisponibilité.
- La bile se déversant dans le duodénum, les médicaments excrétés se retrouvent dans la lumière intestinale. Ils peuvent être à nouveau réabsorbés soit directement soit après hydrolyse, notamment pour les dérivés conjugués. Ils rejoignent ainsi le foie par la veine porte.

**5. Facteurs modifiant la clairance hépatique :**

- La modification du DSH sera à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments débit-dépendants et de modifications de la pharmacodynamie des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Le métabolisme hépatique est modifié par l'âge, les facteurs génétiques et pathologiques ou les interactions médicamenteuses. L'exposition à de nombreuses substances peut modifier l'activité des enzymes hépatiques par induction, compétition ou inhibition [14].

### **G. Autres fonctions hépatiques :**

- Le foie est le principal lieu de stockage du fer après l'hémoglobine et participe à son homéostasie par la synthèse de l'hepcidine, « hormone » qui contrôle l'absorption du fer et le relargage du fer à partir des macrophages [16].
- Les hépatocytes sont le principal site de stockage du cuivre et permettent la libération du cuivre dans la bile. De nombreux oligoéléments sont stockés dans le foie (sélénium, manganèse, zinc, etc.)
- Le foie capte et stocke les vitamines liposolubles A, D, E, K, et la vitamine B12

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE :**

### **A. Anomalies de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse :**

- L'altération des fonctions hépatiques génère des troubles de l'hémostase primaire et secondaire et des anomalies de la fibrinolyse.
- Les anomalies de l'hémostase primaire sont la conséquence d'une thrombopénie, présente dans 70 % des cirrhoses sévères [17], et d'une thrombopathie. Plusieurs étiologies interviennent dans la thrombopénie : hypersplénisme par hypertension portale, diminution de production médullaire, consommation en cas de coagulation intravasculaire. L'insuffisance rénale souvent associée à l'hépatopathie participe à la constitution d'une thrombopathie.
- La diminution du taux des facteurs de coagulation, due principalement à la diminution de synthèse protéique, touche essentiellement les facteurs II, V, VII, X. Le facteur V est synthétisé par les cellules réticulo-endothéliales du foie, et son taux est très diminué en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. A contrario, il existe une synthèse accrue des facteurs vitamine K-dépendants, du fibrinogène, et du facteur VIII. On note également une surexpression du facteur von Willebrand qui serait en rapport avec une dysfonction endothéliale [18,19].

Par ailleurs, la diminution de l'épuration de certains facteurs activés peut expliquer une bascule vers des états d'hypercoagulation intravasculaire [20,21].

- La fibrinolyse est volontiers accélérée, en rapport avec une augmentation de l'activateur tissulaire du plasminogène et une diminution de l'activité de l'inhibiteur spécifique de cet activateur [22].
- L'ensemble de ces anomalies de la coagulation augmente le plus souvent le risque hémorragique, mais également celui des phénomènes thromboemboliques [23]. Toute agression (état infectieux, insuffisance circulatoire) peut conduire à un état de coagulation intravasculaire disséminée [24].

## **B. Modifications hémodynamiques :**

### **1. Anomalies cardiovasculaires :**

- Au cours des insuffisances hépatocellulaires, on observe une vasodilatation artérielle systémique : l'hypertension portale est associée à une libération de molécules vasodilatatrices, notamment de monoxyde d'azote (NO) et de prostacyclines, activant de façon chronique les systèmes sympathiques et rénine-angiotensine. La résultante de la vasodilatation et de l'augmentation de la volémie est donc un syndrome hyperkinétique, avec une augmentation du débit cardiaque et une baisse de la pression artérielle systémique [25].
- L'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine entraîne des manifestations associées telles que le syndrome hépto-pulmonaire, l'hypertension porto-pulmonaire, le syndrome hépto-rénal et certains troubles de l'hémostase [26]. D'autre part, une véritable dysautonomie végétative est établie [27].
- Les examens permettant de mettre en évidence les anomalies cardiovasculaires au cours du bilan préopératoire sont :
  - La mesure de la PA et de la FC,

- L'échographie transthoracique,
- Le cathétérisme artériel pulmonaire en cas d'HTAP

## **2. Fonction rénale :**

- En cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue, on observe une rétention hydrosodée marquée. Les mécanismes en cause restent discutés : la vasodilatation splanchnique semble en être l'origine, les mécanismes régulateurs qui en découlent (activation du système rénine-angiotensine et sécrétion d'ADH) la pérennisent ; des anomalies des prostaglandines seraient également impliquées, de même que la diminution de la production d'albumine peut être un facteur d'entretien.
- Les perturbations hydroélectrolytiques peuvent être nombreuses : une hyponatrémie est fréquente, parfois majorée par l'utilisation des diurétiques. L'hypokaliémie peut résulter d'une fuite rénale ou d'une alcalose.
- L'apparition d'une insuffisance rénale peut avoir des causes multiples mais doit faire rechercher un syndrome hépato-rénal (SHR), facteur de mauvais pronostic.

- La transplantation est le traitement curatif du syndrome hépato-rénal, particulièrement celui du type 2. Des traitements d'attente sont possibles et en cours d'évaluation : la mise en place d'un shunt porto-systémique transhépatique par voie transjugulaire est une indication actuellement retenue; la terlipressine est le traitement médicamenteux de première ligne, mais elle peut être mal tolérée (complications ischémiques) [28].

### **C. Insuffisance hépatocellulaire aigue :**

- L'insuffisance hépatique aiguë est le résultat d'une nécrose hépatocytaire massive survenant sur un foie antérieurement sain. Ses principales complications sont l'encéphalopathie, la coagulopathie, les troubles métaboliques, la dysfonction cardio-respiratoire et les complications infectieuses [29].

#### **1. Encéphalopathie hépatique :**

- L'atteinte cérébrale associe une encéphalopathie hépatique de sévérité croissante et un œdème cérébral avec hypertension intracrânienne.
- La physiopathologie de l'EH reste à ce jour imparfaitement connue. L'œdème cérébral est à la fois cytotoxique par atteinte spécifique des cellules astrocytaires et vasogénique par augmentation du débit cérébral ayant perdu son autorégulation. L'ammoniaque présente une neurotoxicité directe conduisant à une dysfonction cellulaire par déficit énergétique et une production accrue de lactate cérébral [30-32]. L'équilibre des neurotransmetteurs (système N-méthyle-D-aspartate [NMDA]/système acide gamma-aminobutyrique [GABA]ergique) est aussi perturbé en faveur du système inhibiteur GABAergique, expliquant le ralentissement psychomoteur et la sensibilité accrue aux psychotropes.
- Les mécanismes conduisant à l'encéphalopathie hépatique sont complexes et

incomplètement connus. Ils font intervenir une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, l'action de substances neurotoxiques, en particulier l'ammoniaque, ainsi que des perturbations de la neurotransmission.

Les travaux les plus récents mettent en exergue le rôle de l'infection bactérienne et de l'inflammation dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique [33].

➤ Augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique :

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

➤ Accumulation de substances neurotoxiques : l'ammoniaque

- On constate au cours de l'encéphalopathie hépatique, une augmentation majeure des taux sériques d'ammoniaque. La neurotoxicité de l'ammoniaque est connue depuis de nombreuses années sur des modèles expérimentaux chez l'animal mais également chez l'homme.
- Il faut toutefois noter que le taux d'ammoniémie n'est pas corrélé à la gravité de l'encéphalopathie. Chez l'homme, la principale source d'ammoniaque est

digestive. Les bactéries de la flore digestive sont équipées de glutaminases qui dégradent la glutamine, un acide aminé apporté par les protéines alimentaires, en ammoniacque. Chez l'individu sain, l'ammoniacque est, au cours de son premier passage hépatique, directement dégradé en urée, elle-même excrétée par le rein et les selles et à moindre degré en glutamine.

- L'ammoniacque est également métabolisée par le muscle strié [34]. En cas d'insuffisance hépatique et/ou de shunts portosystémiques, il existe un défaut de la clairance hépatique de l'ammoniacque qui se retrouve alors en excès dans la circulation systémique. La diminution de la masse musculaire, liée à la dénutrition, contribue également à diminuer le métabolisme de l'ammoniacque.
- À cause de l'augmentation de perméabilité de la barrière hématoencéphalique, le cerveau se trouve exposé à des concentrations excessives d'ammoniacque à l'origine d'anomalies cérébrales fonctionnelles et structurales, pouvant en partie expliquer les signes neurologiques de l'encéphalopathie hépatique.
- Les études d'imagerie fonctionnelle au cours de l'insuffisance hépatique ont montré que l'ammoniacque induisait directement des altérations du métabolisme énergétique cérébral avec des perturbations du métabolisme du glucose, principal substrat énergétique du cerveau, ainsi qu'une dysrégulation du flux sanguin cérébral induisant une hypoperfusion cérébrale de certains territoires.
  - L'œdème cérébral, vasogénique et cytotoxique, est responsable de 30 à 50% des décès des patients en insuffisance hépatique aiguë grave [35].
  - Le monitoring de la pression intracrânienne est recommandé par plusieurs équipes anglo-saxonnes devant un patient en encéphalopathie

stade III et ce monitoring invasif semble avoir un intérêt dans la sélection des patients ayant un mauvais pronostic et semblerait prédictif de l'évolution après TH [36].

- Dans tous les cas, les mesures simples visant à diminuer la pression intracrânienne et à améliorer la pression de perfusion cérébrale sont à utiliser. Des techniques non invasives, comme le doppler transcrânien, permettant de mesurer le flux dans l'artère cérébrale moyenne, sont à évaluer dans cette indication [37].

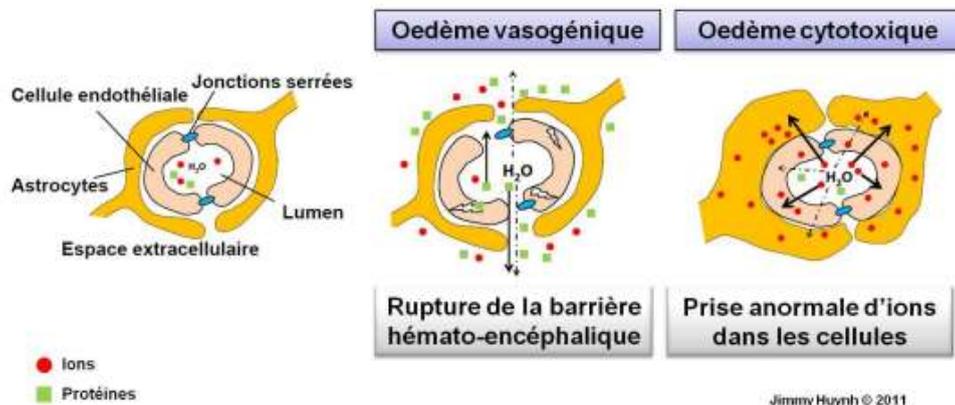


Figure 16 : Œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigue.

**2. Coagulopathie :**

- La coagulopathie associe une diminution des facteurs de coagulation, une thrombopénie et une thrombopathie.
- Une coagulation intravasculaire disséminée, voire une fibrinolyse secondaire, ne sont pas rares.

**3. Troubles métaboliques et hydro électrolytiques :**

- L'insuffisance rénale fonctionnelle puis organique, l'alcalose mixte le plus souvent, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie sont souvent présents.

**4. Troubles cardiovasculaires :**

- Un syndrome hyperkinétique peut apparaître de façon rapide dans l'évolution de l'insuffisance hépatique aiguë. De même, certains patients développent un syndrome hépato-pulmonaire.

**5. Complications infectieuses :**

- Les complications infectieuses, bactériennes [38] mais aussi fongiques [39], rendent compte d'une mortalité élevée. Les infections respiratoires, urinaires et les infections sur matériel invasif y ont une part importante.

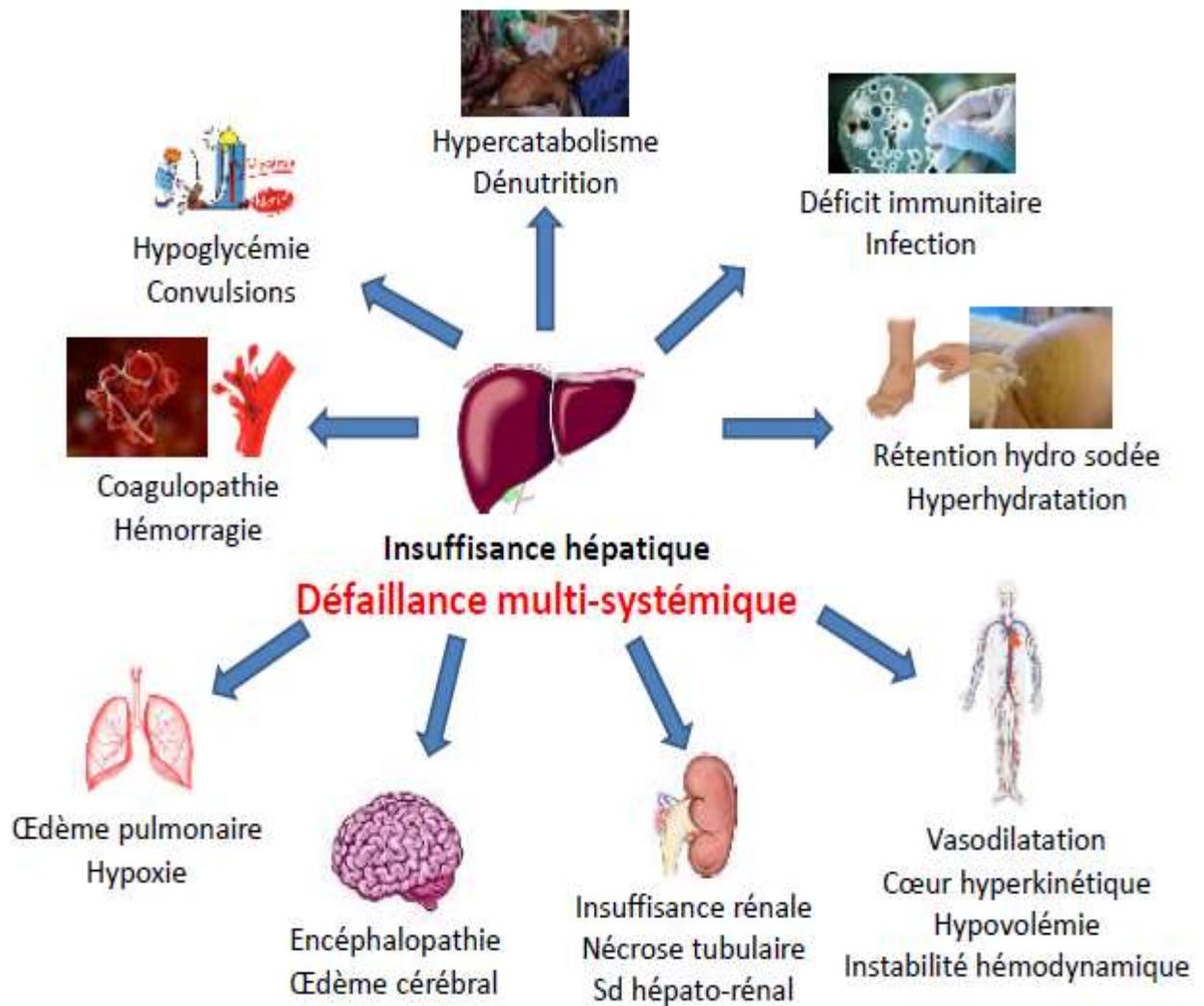


Figure 17 : Schéma résumant les défaillances résultant de l'IHA chez l'enfant.

# CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE

## **I. AGE DE SURVENUE :**

- L'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant peut survenir à n'importe quel âge, pouvant toucher les nouveaux nés, les nourrissons et les grands enfants.
- Dans notre série, l'âge moyen était de 9,03 ans avec une prédominance dans la catégorie des enfants avec un âge entre 2 et 12 ans, qui constituait 62,5% des cas.
- Ces chiffres s'éloignent de toutes les médianes d'âge retrouvées dans les autres séries, avec comme possible explication l'intégration des nouveaux nés dans toutes les autres études exceptée la notre, une catégorie d'âge où l'insuffisance hépatocellulaire aigue due aux maladies métaboliques est très fréquente. Cette différence peut également être expliquée par l'intégration importante de la catégorie des nourrissons par les études sous cités qui sont des centres spécialisés en hépatologie pédiatrique ou des centres de transplantation hépatique.

**Tableau 9: Tableau comparatif des âges médians de survenue de l'IHA.**

<b>Auteur</b>	<b>Age médian (année)</b>
Vicky L. Ng et al (2016) [40]	4,20
Lee WS et al (2005) [41]	2,20
Yankol Y et al (2016) [42]	4,10
Di Giorgio A et al (2017) [43]	2,60
Alam S et al (2014) [44]	1,05
Silverio CE et al (2015) [45]	2
<b>Notre série</b>	<b>9,03</b>

**II. SEXE :**

- Dans la plupart des grandes séries de littérature, il n'existe aucune prédominance nette de sexe, les résultats de notre série se rejoignent donc à ces résultats.

**Tableau 10 : Tableau comparatif de la répartition en fonction du sexe des patients avec****IHA.**

<b>Auteurs</b>	<b>Sexe Masculin</b>	<b>Sexe féminin</b>
Vicky L. Ng et al [40]	54%	46%
Lee WS et al [41]	49%	51%
Yankol Y et al [42]	54%	46%
Di Giorgio A et al [43]	56%	44%
Alam S et al [44]	56%	44%
Silverio CE et al [45]	45%	55%
<b>Notre série</b>	<b>56%</b>	<b>44%</b>

# CHAPITRE 3 :

# DIAGNOSTIC

## **I. DIAGNOSTIC CLINIQUE:**

### **A. Circonstances de survenue :**

- L'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant peut se révéler par divers tableaux cliniques allant de l'ictère à l'encéphalopathie hépatique.
- Notre étude avait trouvé 3 principaux motifs de consultation initiaux chez les enfants atteints d'IHA, qui sont les troubles digestifs faits de diarrhées ou vomissements (6,25%), l'ictère (31,25%) et le trouble de conscience (62,5%). A leur admission dans notre formation de réanimation mère enfant du CHU Hassan II, tous les enfants présentaient déjà une encéphalopathie hépatique.
- Selon Di Giorgio A et al. [43], la survenue de l'IHA a été découverte devant l'ictère (44%), les troubles digestifs à type de diarrhée et vomissements (38%) et la fièvre (20%).
- Pour Lee WS et al [41], les motifs de présentation initiaux de l'IHA étaient essentiellement des signes digestifs comme la splénomégalie, l'hépatomégalie, l'ictère avec une présence d'encéphalopathie hépatique chez tous les enfants à leur admission.
- L'encéphalopathie hépatique présente dès l'admission chez les enfants atteints d'IHA nous montre donc la gravité de la pathologie dont l'évolution peut être rapide et imprévisible, et engendrera le décès si une prise en charge rapide et multidisciplinaire n'est pas démarrée.

## **B. Interrogatoire :**

L'interrogatoire a pour rôle d'orienter le diagnostic étiologique

### **1. Antécédents personnels :**

- Intervalle entre l'ictère et l'encéphalopathie hépatique
- Vaccination contre l'hépatite B
- Hépatite confirmée (HVA, HVB, HVC ...)
- Déficit immunitaire congénital
- Notion d'infections à répétition
- Transfusion avant l'hospitalisation
- Prise d'herbe médicinale, champignons, ou autre plante toxique
- Prise de paracétamol avant hospitalisation
- Prise d'autres médicaments (Antibiotiques, anticonvulsivants, immunosuppresseurs, corticoïdes, AINS...)
- Retard psychomoteur ou intolérance alimentaire orientant vers certaines maladies métaboliques

### **2. Antécédents familiaux :**

- Consanguinité des parents
- Sérologies TORCH de la mère
- Hépatopathie connue
- Décès dans la fratrie par une hépatopathie
- Antécédents de maladies métaboliques (maladie de Wilson, tyrosinémie, galactosémie ...)
- Antécédents de pathologie auto immune
- Cas similaire dans la famille

## C. Clinique :

- Le diagnostic de l'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant varie en fonction de l'âge et de l'hépatopathie en cause.
- Chez l'enfant, en particulier le nourrisson, l'IHA peut être peu symptomatique, se réduisant à une irritabilité ou un refus alimentaire. A l'inverse, des hypoglycémies sévères, par altération du métabolisme glucidique, peuvent être responsables de malaises graves ou de convulsions.

### 1. Chez le nourrisson :

- La présentation de l'IHA est souvent peu spécifique au cours des premiers mois de vie, avec atteinte de l'état général, somnolence, difficultés d'alimentation, vomissements, hématomes importants au site de traumatisme malgré l'administration de la vitamine K à la naissance.
- L'EH chez le nourrisson présente une sémiologie particulière : elle peut se traduire uniquement par une modification du caractère, un délire, une agitation avec des cris. Ces premiers signes précèdent l'installation d'un coma ; d'abord agité avec hypertonie et signe de Babinski, puis plus profond avec hypotonie et mydriase.

### 2. Chez l'enfant :

Le syndrome clinique de l'IHA comporte de nombreuses composantes, quoi que la symptomatologie chez l'enfant reste dominée par l'association d'un ictère à des signes d'encéphalopathie hépatique [47].

- Le syndrome général : il s'agit d'une asthénie avec apparition de troubles de comportement [48].
- Le syndrome de cholestase : un ictère avec décoloration des selles et urines brunâtres peut survenir dans le cadre d'une IHA sévère. Il est d'intensité variable, à prédominance de bilirubine conjuguée. L'hyperbilirubinémie,

surtout liée à la durée de l'évolution est de mauvais pronostic si elle est majeure.

- Le syndrome hémorragique : Il s'exprime par des ecchymoses ou purpura spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. L'hémorragie peut intéresser les muqueuses également et sera responsable des épistaxis, des hémorragies gingivales [47]. La présence d'un syndrome hémorragique présent dans 10% des cas constitue un critère de gravité [49]. L'atteinte du tube digestif est fréquente.
- L'œdème pulmonaire : il résulte d'un syndrome de fuite capillaire généralisée et d'un excès de remplissage vasculaire. Sa recherche doit être systématique devant l'apparition de symptomatologie respiratoire inexpliquée.
- Le syndrome cardiovasculaire : est dominé par des signes d'hypercinésie circulatoire : tachycardie, murmure systolique éjectionnel, hyperpulsatilité artérielle distale et baisse de la pression artérielle diastolique. L'hypotension artérielle est due aussi à l'effondrement des résistances vasculaires systémiques. La fonction myocardique est le plus souvent conservée avec un débit cardiaque augmenté [50].
- Le syndrome de facilitation des infections : s'observe au cours de l'IHA sévère, et se marque par des infections bactériennes (infections ascitiques spontanées, septicémies) souvent en rapport avec des germes intestinaux [51].
- Le syndrome hépatorénal : caractérisé par une insuffisance rénale oligoanurique, est la conséquence de la vasoplégie et de l'hypoperfusion rénale résultante, à l'origine de la mise en route de mécanismes compensateurs vasoconstricteurs rénaux (système sympathique autonome, système rénine-angiotensine-aldostérone, sécrétion d'antidiurétique hormone

[ADH]) [52].

- L'encéphalopathie hépatique : de diagnostic essentiellement clinique.
- L'EH, l'œdème cérébral qui la complique et les signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) qui en résultent (coma, convulsions, mydriase, irritabilité pyramidale, hypertension artérielle, bradycardie, etc.) doivent être systématiquement recherchés. L'EH est classée en quatre stades cliniques, repris dans le Tableau 10. L'astérisis ou le flapping tremor peuvent se voir dès le stade II, mais sont aussi souvent absents à des stades avancés chez l'enfant. Rappelons que l'absence d'EH n'exclut pas le diagnostic d'IHA grave chez l'enfant.
- L'électroencéphalogramme (EEG) retrouve un tracé de souffrance métabolique classé en quatre stades (Tableau 10), participant à la décision d'inscription sur liste de transplantation. Le Doppler transcrânien de l'artère cérébrale moyenne permet de surveiller l'HTIC et de contrôler l'efficacité des thérapeutiques employées.
- Son évolution peut être aggravée par l'utilisation d'agents sédatifs, ou par certains troubles métaboliques intercurrents : hypoglycémie, hypophosphorémie [53].
- Chez le grand enfant, sa sémiologie est identique à celle décrite chez l'adulte [54]. L'existence de convulsions traduit le plus souvent une encéphalopathie avancée.

**Tableau 10 : Stades cliniques et électriques de l'encéphalopathie hépatique chez l'enfant [50].**

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

**Tableau 11: Signes cliniques de l'IHA dans les études observationnelles.**

Paramètres cliniques		Vicky L. Ng	Lee WS	Yankol Y	Di Giorgio A	Notre série
<b>Signes fonctionnels</b>	Asthénie/Anorexie	NC	NC	95%	NC	56,25%
	Fièvre	38%	NC	77%	NC	25%
	Convulsions	6%	NC	NC	NC	12,5%
	Ictère	77%	71%	100%	44%	100%
	Diarrhée et/ou vomissements	NC	NC	86%	38%	50%
<b>Signes physiques</b>	Hépatomégalie	NC	54%	95%	NC	0%
	Splénomégalie	NC	20%	54%	NC	0%
	Ascite	NC	10%	54%	NC	6,25%
	Encéphalopathie hépatique :					
	Grade 1	27%	16%	13%	4%	18,75%
	Grade 2	13%	31%	46%	24%	37,5%
	Grade 3					
Grade 4	8%	24%	36%	30%	31,25%	
	5%	15%	5%	41%	12,5%	

NC= non communiqué

- Dans les différentes études intéressant l'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant, peu d'études se sont intéressées au côté clinique de la pathologie.
- Les signes fonctionnels observés dans la totalité des études étaient dominées par l'ictère, la fièvre, l'asthénie et les troubles digestifs à type de diarrhées et vomissements, ce qui rejoint les résultats de notre série.
- L'ictère n'était pas présent chez la totalité des enfants atteints d'IHA dans les études de Vicky L. Ng [40], Lee WS [41] et Di Giorgio A [43], et donc une cholestase n'est pas toujours présente au cours de l'IHA.
- L'encéphalopathie hépatique était le principal élément étudié et analysé, avec une prédominance des grade 1 et 2 à l'admission dans toutes les études analysées exceptée l'étude italienne de Di Giorgio A [43] où l'on observe une prédominance des cas d'encéphalopathie grade 3 et 4 qui ont atteint 70% des cas, suivie de notre série où ces cas d'EH ont atteint un total de 43,75%.

## II. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

- La prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant commence par la réalisation d'un plan adéquat pour bilanter les enfants au moins 2 fois par jour initialement, puis ajusté en fonction des gestes prévus. La présence et le degré de l'EH est un facteur déterminant d'une prise en charge appropriée. [55].
- Le bilan demandé en cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue a un but :
  - Diagnostique
  - Etiologique
  - Pronostique

### A. Bilan diagnostique :

#### 1. Bilan d'hémostase :

- L'IHA se définit par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 70 % en l'absence de déficit en vitamine K1. Elle est considérée comme sévère si le TP et/ou le taux de facteur V chutent en dessous de 50 %.
- Le bilan d'hémostase, après recharge parentérale en vitamine K, permet de caractériser le défaut de synthèse hépatique, notamment le TP et le facteur V qui, inférieurs à 20 %, justifient le plus souvent l'inscription sur liste de transplantation [56].
- La baisse du TP est le test de recherche couramment utilisé. Etant donné que la diminution de ce facteur peut être aussi sous la dépendance d'une cholestase, il est utile de disposer conjointement du dosage du facteur V.
- En effet, le facteur V ne requiert pas de la vitamine K pour sa synthèse et la diminution de son taux sanguin est donc uniquement fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de non accessibilité au dosage du

facteur V, l'ambiguïté d'interprétation de la baisse du taux de prothrombine peut être élevée par l'administration parentérale de la vitamine K qui ne remonte pas le taux de prothrombine lorsqu'une IHC est seule en cause (= test de Koller négatif) [57].

- L'élévation de l'INR dans l'IHA est un marqueur d'insuffisance hépatocellulaire sévère. Cependant, un INR prolongé ne doit pas être corrélé à un risque hémorragique chez les enfants atteints d'IHA.
- Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec allongement du temps de céphaline activé (TCA) et présence de D-dimères peut aussi être présente dans certaines étiologies ou en cas de défaillance multi-viscérale. [50]

**Tableau 12 : Moyenne d'INR dans les études observationnelles.**

Etude	Vicky L. Ng	Yankol Y	Di Giorgio A	Alam S	Zhao P	Notre série
INR	2,6	3,93	4,1	2,4	2,3	3,72

- Vu la non disponibilité des chiffres du taux de prothrombine dans toutes les études retrouvées, l'INR a été utilisé comme paramètre comparatif. Les chiffres d'INR étaient  $> 2$  dans toutes les études observationnelles, ce qui rejoint les résultats de notre étude.
- Pour Vicky L. Ng [40] et Alam S [44] et Zhao P [46], les moyennes d'INR étaient plus basses, mais avec une population étudiée beaucoup plus large par rapport aux autres études.
- Aucune étude parmi les études retrouvées n'avait rapporté les chiffres du facteur V

## 2. Bilan hépatique :

### ➤ Cytolyse hépatique :

- La cytolysse hépatique est proportionnelle à la nécrose hépatique avec des aspartate- aminotransférases (ASAT)/alanine-aminotransférases (ALAT) souvent supérieures à dix fois la norme. Une normalisation des enzymes hépatiques sans autre argument en faveur d'un rétablissement est péjorative, signant une fonte hépatique totale.
- Dans notre série, la cytolysse hépatique a été retrouvée chez tous les patients avec une moyenne des ASAT était de 64 fois la normale, alors que la moyenne des ALAT était de 42 fois la normale.
- Dans la série de Yankol Y [42], la moyenne des ASAT était de 30 fois la normale, alors que la moyenne des ALAT était de 43 fois la normale, des chiffres élevés qui rejoignent les résultats de notre série.
- Dans la série de Alam S [44] et de Zhao P [46], la cytolysse hépatique était beaucoup moins importante avec une moyenne des ASAT de 7,3 fois la normale et 10,5 fois la normale successivement, alors que la moyenne des ALAT était de 8 fois la normale pour la première et 14 fois la normale pour la seconde.

### ➤ Cholestase hépatique :

- L'ictère cholestatique avec élévation des GGT est classique au cours de l'IHA, mais peut manquer dans certaines étiologies métaboliques.
- La cholestase consécutive à une insuffisance hépato cellulaire s'exprime par une hyperbilirubinémie à double caractéristique : d'une part elle reste à dominance de bilirubine conjuguée, même sévère, elle altère peu la fonction de conjugaison de la bilirubine ; d'autre part elle s'accompagne d'une cholestase enzymatique mineure car l'insuffisance hépato cellulaire entrave

la synthèse des phosphatases alcalines [47].

- Dans notre série, la moyenne de bilirubine totale était de 165 mg/l avec une composante conjuguée moyenne de 95 mg/l, des chiffres qui rejoignent les résultats trouvés par la série de Zhao P [46] où la moyenne bilirubine totale était de 155 mg/l.
- Pour Vicky L. Ng [40], la moyenne de de bilirubine totale était de 120 mg/l, alors que pour Yankol Y [42] cette moyenne était plus basse aux environs de 100 mg/l.
- Les résultats de GGT et PAL sont peu rapportés, et n'ont été retrouvés que dans la série de Yankol Y [42]. La moyenne de GGT dans notre série était de 114 UI/l avec une moyenne de PAL de 45 UI/l rejoignant les résultats de Yankol Y [42] où la moyenne de GGT était élevée également à 85 UI/l et la moyenne de PAL à 49 UI/l.

➤ Hypoalbuminémie :

- L'albumine est la principale protéine circulant dans le sang. Elle est fabriquée par le foie. Sa concentration dans le sang a été considérée comme reflétant fidèlement la synthèse des protéines hépatiques. L'albuminémie résulte de trois processus : synthèse, dégradation et distribution. Elle n'est donc pas uniquement le reflet d'une synthèse défailante au cours de l'insuffisance hépatique, et les autres mécanismes sont fréquemment associés, notamment lorsqu'il existe une ascite.
- L'hypoalbuminémie est donc un bon témoin biologique de l'insuffisance hépatocellulaire. Cependant, du fait de la longue demi-vie de l'albumine (21 jours), l'hypoalbuminémie n'est pas un bon marqueur car trop tardif, pouvant être liée à une hémodilution ou une fuite extravasculaire.
- Dans notre série, l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez les 5 patients qui

ont bénéficié de ce bilan, avec une moyenne de 27g/l.

- Pour Alam S [44], une hypoalbuminémie a été observée chez tous les groupes étudiés, diagnostiqués porteurs de maladie métabolique ou non, avec une moyenne d'albumine de 23 g/l rejoignant nos résultats.
- Contrairement à ces résultats, les résultats retrouvés dans les séries de Yankol Y [42] et Zhao P [46] étaient en faveur d'une albuminémie normale avec des moyennes de 34 et 35 g/l successivement.

➤ Hyperammoniémie :

- Au cours de l'encéphalopathie hépatique, une augmentation majeure des taux sériques d'ammoniaque est observée.
- L'hyperammoniémie est due à un défaut de la clairance hépatique de l'ammoniaque qui se retrouve alors en excès dans la circulation systémique.
- L'ammoniémie est bien corrélée à l'HTIC si elle est très élevée (>150 -200  $\mu$  mol/L), et donc son monitoring chez les patients avec une encéphalopathie hépatique est fondamental au cours de la prise en charge.
- L'ammoniémie a été réalisé chez 3 patients seulement de notre série, une hyperammoniémie a été observée chez tous les cas avec une moyenne de 384  $\mu$  mol/L.
- Dans les séries de Yankol Y [42], Di Giorgio A [43] et Alam S [44], les moyennes d'ammoniémie étaient successivement 164, 155 et 550  $\mu$  mol/L, des chiffres très élevés qui rejoignent les résultats trouvés dans notre série, et qui témoignent de l'importance de monitorer l'ammoniémie afin d'améliorer la prise en charge d'HTIC qui accompagne l'encéphalopathie hépatique.

➤ Hyperlactatémie :

- Elle reflète une production augmentée et/ou une diminution de la clairance

hépatique du lactate.

- Au cours des insuffisances hépatocellulaires aiguës, il s'agit essentiellement d'une altération de la clairance hépatique du lactate qui est à l'origine d'hyperlactatémie.
- Elle est considérée comme un critère de mauvais pronostic.
- Dans notre série, la lactatémie a été réalisée chez 5 patients seulement, avec une moyenne de 6,43 mmol/l.
- Pour les séries de Vicky L. Ng [40] et Alam S [44], la moyenne de lactatémie était également élevée à 2,8 et 3,1 mmol/l successivement, rejoignant les résultats retrouvés dans notre série.

➤ Hypoglycémie :

- L'hypoglycémie se définit par une glycémie inférieure à 2.8 mmol/l (0.5g/l) chez l'enfant.
- Il s'agit d'une urgence en raison du risque des séquelles neurologiques des formes profondes et ou prolongées. L'existence d'une hypoglycémie profonde et prolongée doit faire rechercher un trouble de métabolisme hépatique.
- L'hypoglycémie sévère peut être le résultat d'un défaut de glucogénogénèse, d'un hyperinsulinisme ou d'une augmentation de l'utilisation du glucose [58].
- Les signes cliniques étant peu spécifiques, le diagnostic ne peut être affirmé que par la mesure de la glycémie au moment des symptômes anormaux. Les insuffisances hépatocellulaires ne sont responsables de l'hypoglycémie symptomatique qu'à un stade d'insuffisance hépatique préterminale [59].
- Dans notre série, 10 patients avaient présenté une hypoglycémie profonde initialement, ce qui a été l'un des critères de leur admission en milieu de

- réanimation. La moyenne de glycémie dans notre série était de 0,63 g/l.
- Dans la série de Alam S [44], l'analyse de la glycémie a été réalisé en fonction des étiologies retrouvées, avec comme résultat une différence entre les moyennes de glycémie chez les enfants diagnostiqués porteurs de maladies métaboliques où la moyenne était de 0,52 g/l, et les enfants avec un autre diagnostic où la moyenne était de 0,94 g/l.
  - Les chiffres glycémiques du groupe non porteur de maladies métaboliques sont beaucoup plus élevés que les moyennes retrouvées dans notre série, où aucun diagnostic de maladie métabolique n'a été établi : 0,94 versus 0,63 g/l.
  - Pour Zhao P [46], l'analyse de la glycémie a été réalisé en 2 groupes : survivants et décédés, et avait montré une supériorité des chiffres glycémiques chez les décédés dont la moyenne était de 0,84g/l contre 0,71g/l chez les survivants.

**Tableau 13: Anomalies du bilan hépatique dans les études observationnelles.**

Paramètre biologique	Vicky L. Ng	Yankol Y	Di Giorgio A	Alam S	Zhao P	Notre série
ASAT (UI /l)	NC	1515	NC	366,5	698	3250
ALAT (UI /l)	NC	2185	2187	201	517	2050
GGT (UI /l)	NC	85	NC	NC	NC	114
PAL (UI /l)	NC	49	NC	NC	NC	45
BT (mg/l)	12,1	100	130	185,5	NC	165
Albuminémie (g/l)	NC	34	NC	23	35	27
Ammoniémie ( $\mu$ mol/L)	58	164	155	550	NC	384
Lactatémie (mmol/l)	2,8	NC	NC	3,1	NC	6,43
Glycémie (g/l)	NC	NC	NC	0,73	0,77	0,63

NC = non communiqué

## **B. Bilan de gravité :**

### **1. Bilan hydro électrolytique :**

- Les troubles hydro électrolytiques à type de dysnatrémies, dyskaliémies et hypophosphatémie peuvent être retrouvées au cours de l'insuffisance hépatique aigue et doivent être pris en charge afin d'améliorer le pronostic cérébral.
- Dans notre série, la moyenne de natrémie était de 138 mmol/l alors que la moyenne de kaliémie était de 3,9 mmol/l. Ces moyennes rejoignent les résultats retrouvés par la série de Zhao P [46], où la moyenne de natrémie était 137 mmol/l et la moyenne de kaliémie était 4,1 mmol/l.
- Dans notre série, on avait objectivé :
  - 4 hyponatrémies.
  - 2 hyperkaliémies.
  - 1 hypocalcémie.
  - 1 hypophosphatémie.
  - 1 hypomagnésémie.
- Il est à noter que les troubles hydro électrolytiques n'ont été analysé dans aucune des études observationnelles retrouvées concernant l'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant.

### **2. Bilan rénal :**

- L'insuffisance rénale aigue au cours des insuffisances hépatocellulaires aigues chez l'enfant est une complication fréquente et donc une évaluation de la fonction rénale s'avère essentielle.
- Dans notre série, 5 patients (31,25%) ont présenté une insuffisance rénale aigue installée dès l'admission.
- Dans notre série, la moyenne d'urée était de 0,48 g/l, alors que la moyenne

de créatinine était de 12,85 mg/l.

- Pour la série de Zhao P [46], la moyenne d'urée était de 0,5 g/l, alors que la moyenne de créatinine était de 5,71 mg/l rejoignant les résultats retrouvés dans notre série.

### 3. Hémogramme :

- Il s'agit d'un examen biologique fondamental permettant de détecter plusieurs anomalies pouvant accompagner l'insuffisance hépatocellulaire aigue chez l'enfant notamment :
  - Anémie : elle est le plus souvent secondaire à une spoliation sanguine par saignement ou aux prélèvements sanguins. Une anémie hémolytique associée à une IHC évoque une maladie de Wilson. L'hépatite B ou les hépatites auto-immunes sont quelquefois associées à une anémie hémolytique. Enfin, certaines maladies malignes et certaines hépatites virales s'accompagnent parfois d'une anémie arégénérative.
  - Hyperleucocytose ou leucopénie : Elle peut évidemment témoigner d'une infection, mais elle est parfois isolée.
  - Thrombopénie : peut aussi survenir au cours d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) compliquant l'IHC.
- Dans notre série, la moyenne d'hémoglobine était de 11,3 g/dl avec présence d'un seul cas d'anémie hypochrome microcytaire à l'admission, soit 6,25% des cas.

- La moyenne des globules blancs quant à elle était de 10 200 élm/mm<sup>3</sup> à prédominance PNN dont la moyenne était de 7650/mm<sup>3</sup>. La moyenne des plaquettes était de 194 250 élm/ mm<sup>3</sup> avec présence de 4 cas de thrombopénie.
- Les résultats retrouvés dans la série de Yankol Y [42] avaient la même finalité que les résultats de notre série avec existence d'une légère hyperleucocytose, alors que les moyennes d'hémoglobine et de plaquettes étaient normales.
- Pour la série de Zhao P [46], la moyenne des globules blancs était dans la fourchette normale.

**Tableau 14 : Résultats de l'hémogramme dans les études observationnelles.**

Etude	Yankol Y	Zhao P	Notre série
Hémoglobine (g/dl)	10,1	10,35	11,3
Globules blancs (ELM/mm <sup>3</sup> )	11 600	9725	10 200
Plaquettes (ELM/mm <sup>3</sup> )	250000	115000	194 250

### **C. Bilan étiologique :**

- À moins d'être confronté à une cause évidente (comme une intoxication au paracétamol), un bilan diagnostique exhaustif adapté à l'âge de l'enfant doit être mené en urgence.
- Il permet d'identifier une cause curable, d'évaluer la probabilité d'un rétablissement spontané ou d'un recours à une transplantation hépatique ou encore de rechercher une cause contre-indiquant la transplantation hépatique.
- En outre, en pédiatrie, l'identification d'une cause génétique permet parfois

- de proposer un conseil génétique dans la perspective d'une nouvelle grossesse.
- La biopsie hépatique est rarement réalisée, car le risque hémorragique est important. De plus, sa rentabilité diagnostique est faible devant la répartition inhomogène des lésions dans le foie et elle ne permet donc ni d'évaluer la nécrose hépatique globale ni d'évaluer la probabilité d'une récupération spontanée. Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie est préférentiellement transjugulaire, limitant le risque de saignement au prix d'un fragment plus petit et souvent moins informatif [60]. Dans la mesure du possible, un fragment doit être congelé pour des études ultérieures, notamment de la chaîne respiratoire mitochondriale. En cas de décès sans cause retrouvée à l'IHA, une biopsie hépatique post mortem précoce doit être proposée à la famille.
  - De plus, le bilan étiologique est essentiel pour décider non seulement du traitement de l'enfant malade, mais aussi de la conduite à tenir vis-à-vis des autres membres de la famille présente ou à venir, afin de les protéger en cas d'infection virale (A ou B) ou d'infection herpétique chez la mère [61].
  - Ce bilan peut être divisé en 5 grands axes : infectieux, métabolique, toxique, immuno et onco-hématologique, et vasculaire.
    - Etiologies infectieuses :
      - ✓ Sérologies et/ou PCR :
        - Chez l'enfant : VHA, VHB, VHC, VHD delta, VHE, HSV1/2, CMV, EBV, HHV6/8, entérovirus, échovirus, poliovirus, coxsackie, parvovirus B19, adénovirus, rotavirus
        - Chez la mère : VDRL TPHA, CMV et VHB ; autres virus en fonction de l'anamnèse (dengue, arboviroses, etc.)

- ✓ Cultures virus hépatotropes :
  - Sur selles/urines/moelle osseuse
  - Hémocultures
- Etiologies métaboliques : Recueil sang et urines à réaliser dès l'admission
  - ✓ Chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires
  - ✓ Chromatographie des acides organiques urinaires
  - ✓ Rapports lactate/pyruvate/et acétoacétate/ $\beta$ -OH butyrate
  - ✓ Acide delta-aminolévulinique et succinylacétone urinaires
  - ✓ Spot test galactosémie érythrocytaire (avant transfusion de CG)
  - ✓ Acide orotique
  - ✓ Cuprémie, cuprurie sur recueil de 24 h, céruléoplasmine
  - ✓ Ferritinémie
  - ✓ Biopsie de peau (culture de fibroblastes) et/ou muscle
  - ✓ Stocker ADN
  - ✓ Biopsie glandes salivaires (hémochromatose) Fond d'œil
- Etiologies toxiques :
  - ✓ Paracétamolémie
  - ✓ Autres dosages sanguins et/ou urinaires en fonction de l'anamnèse (garder plasma et urine congelés)
- Etiologies immuno et onco-hématologiques :
  - ✓ Anticorps anti FAN, ANCA, LKM, LC1
  - ✓ Test de Coombs
  - ✓ Immunophénotypage lymphocytaire
  - ✓ Triglycérides, ferritine, LDH, myélogramme
  - ✓ Alphafœtoprotéine, LDH,  $\beta$ hCG
- Etiologies vasculaires :

- ✓ Échodoppler et/ou TDM abdominale : cet examen sert à rechercher une obstruction vasculaire hépatique, une obstruction des voies biliaires [62].
- Dans notre série, le bilan étiologique était basé sur la réalisation d'une recherche de toxiques (100%), des sérologies virales suivantes : HVA, HVB, HVC, HSV, CMV, EBV (75%) et une échographie abdominale (100%).
- Le bilan toxique était positif chez 9 patients (56,25%) : paracétamolémie positive (31,25%), trace d'atractylis gummifera L. (25%). La négativité de la paracétamolémie chez 2 patients de notre série, chez qui ce bilan a été dans un délai >24h, n'a pas éliminé le diagnostic d'intoxication au paracétamol qui a été retenu sur les données cliniques et la prise de doses toxiques dans les jours précédents l'hospitalisation.
- Les sérologies virales étaient positives chez 5 patients (31,25%), alors que l'échographie abdominale était pathologique chez les 2 patients (12,5%), mais n'avait pas révélé d'obstruction vasculaire ou des voies biliaires.

## **D. Autres examens complémentaires :**

### **1. Radiographie standard du thorax :**

- Une imagerie thoracique est nécessaire à réaliser devant toute détresse respiratoire, quelle que soit son degré de gravité, essentiellement pour la recherche d'un œdème aigu du poumon, mais également dans le cadre de la recherche de complications respiratoires liées au séjour des patients en réanimation (atélectasies, pneumonies et autres).
- Dans notre série, toutes les radiographies thoraciques étaient normales.

### **2. Scanner cérébral :**

- L'imagerie cérébrale par scanner est fréquemment utilisée pour exclure les causes d'altération aiguë de l'état de conscience chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire aiguë comme l'hémorragie intracrânienne [63].
- Dans notre série, 4 scanners cérébraux parmi les 9 scanners réalisés avaient objectivé l'existence d'un œdème cérébral diffus.

### **3. IRM cérébrale :**

- Il s'agit d'un examen encore peu utilisé dans le cadre de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë chez l'enfant. Une nouvelle étude pédiatrique a réévalué l'utilité de l'imagerie cérébrale chez les enfants avec insuffisance hépatocellulaire aiguë [64].
- Les techniques conventionnelles d'IRM n'ont pas montré des anomalies de signal cohérentes indiquant la présence d'œdème cérébral [64].

#### 4. Doppler transcrânien (DTC):

- Le DTC étudie la vélocité (la vitesse) des globules rouges dans les artères du gros calibre.
- C'est un moyen utilisé pour mesurer la pression intracrânienne (PIC) et la pression de perfusion cérébrale.
- Le cerveau, comme d'autres organes (foie, rein) fonctionne avec des résistances distales basses. Une augmentation des résistances cérébrales sera donc d'abord figurée par une diminution des vélocités diastoliques (VD) et donc une augmentation de l'index de pulsatilité (IP).
- Une élévation de la pression intracrânienne (PIC) entrainera donc une diminution des VD et une augmentation de l'IP.
- Cependant, il n'existe toujours pas d'études examinant l'apport du DTC chez les enfants avec insuffisance hépatocellulaire aigue.

# CHAPITRE 4 :

# ETIOLOGIES

- Les causes d'IHA chez l'enfant se regroupent en six catégories (infections, maladies métaboliques, toxiques, maladies dysimmunes, malignes, vasculaires)
- Les causes de l'IHA varient selon l'âge. Les causes métaboliques sont plus fréquentes chez les nourrissons tandis que les hépatites virales ou médicamenteuses prédominent chez l'enfant.

## **I. CAUSES INFECTIEUSES :**

### **A. Les hépatites virales A, B, C, D et E :**

- Les hépatites virales représentent un véritable problème de santé publique chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. En effet, chez l'enfant la grande majorité de ces infections reste asymptomatique et leur retentissement peut se manifester non seulement à cet âge mais aussi à l'âge adulte. Les enfants ayant eu une hépatite ictérique peuvent développer dans l'immédiat une forme fulminante, ceux atteints d'hépatite A asymptomatique servent de réservoir de virus pour les adultes non immunisés. Enfin, les hépatites B et C peuvent évoluer de façon chronique et leurs complications ne se manifestent qu'après de nombreuses années, voire à l'âge adulte [61].
- Dans la majorité des cas, l'hépatite virale aigue est anictérique (d'autant plus souvent que l'enfant est plus jeune), mais en pratique c'est bien à l'occasion de la survenue d'un ictère qu'est soupçonnée une hépatite virale aigue. Les urines foncées, les selles plus au moins décolorées font d'emblée reconnaître l'ictère à bilirubine conjuguée ; les troubles digestifs avec fébricule sont habituels [65].
- La nature A, B ou C du virus conditionne différemment le pronostic et

les modalités de surveillance pour l'enfant, ainsi que les mesures prophylactiques pour l'entourage.

- Une démarche diagnostique systématique doit être suivie en présence d'un tableau évocateur d'hépatite aigue [66]. Il appartient à l'interrogatoire de reconnaître :
  - L'éventuelle appartenance de l'enfant à un groupe à risque connu vis-à-vis des virus B, C ou autre non A non B.
  - L'existence d'un ictère récent dans l'entourage.
  - La notion de prise médicamenteuse ou l'exposition de l'enfant à un toxique [66].
- L'examen clinique est général, mais il s'attache particulièrement à l'étude du débord hépatique et surtout à la consistance du foie : certes celle-ci peut être, dans le cadre d'une hépatite aigue, plus ferme que chez l'enfant sain mais le foie dur ne saurait être expliqué par la seule existence d'une hépatite aigue et doit faire rechercher une hépatopathie chronique [67].
- On demanderait très vite une échographie des voies biliaires dès lors que l'ictère serait apparu accompagné de douleurs ou de fièvre importante mais, en règle, les explorations cliniques seront limitées aux quatre examens biologiques suivants, nécessaires et suffisants : la bilirubine, l'ALAT, le TP et les Ac anti HVA de type IgM.
- L'absence d'élévation franche des transaminases réfuterait l'hypothèse d'hépatite aigue virale.
- La recherche des anticorps anti HVA type IgM est le plus souvent positive, faisant reconnaître la responsabilité du virus A.
- En l'absence d'anticorps de type IgM anti-HVA, l'enquête étiologique est

complétée en deux temps : on recherche d'abord les marqueurs du virus B, même si l'enfant n'appartient pas à un groupe à risque : antigène Hbs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs. La recherche de l'anticorps anti-HBc est spécialement importante puisqu'au stade aigu de l'hépatite, la présence parfois très brève de l'antigène HBs peut être méconnue et dans la phase silencieuse, (avant l'apparition de l'anticorps anti-HBs), l'anticorps anti-HBc est le seul présent pour signifier l'infection à virus B [68]. Si la responsabilité du virus B est écartée, il faut entreprendre une triple recherche étiologique : sérologies correspondant aux virus C de l'hépatite, virus Ebstein-Barr, cytomégalovirus, herpès et varicelle zona ; recherche des marqueurs des hépatites auto-immunes ; recherche d'une maladie de Wilson.

- Le virus de l'hépatite B (VHB) peut, de manière rare mais non exceptionnelle, entraîner des IHA graves, surtout en cas de co-infection avec le virus delta (VHD). Le virus de l'hépatite E (VHE) est exceptionnel dans les pays industrialisés, mais endémique et responsable d'un grand nombre d'IHA graves en Asie du Sud-Est [69].
- L'approche diagnostique et thérapeutique de ces infections, montre l'importance du diagnostic virologique et biologique des hépatites virales [68].

## **B. Les hépatites aiguës à virus de tropisme non hépatique :**

### **1. Hépatites aiguës à EBV, à CMV, à HSV et à VZV :**

- Chez l'enfant immunodéprimé, ces virus peuvent être à l'origine d'une atteinte hépatique, et souvent dans un contexte d'atteinte multiviscérale ; on peut en rapprocher les hépatites herpétiques graves du jeune nourrisson. Chez l'enfant porteur d'une hépatite chronique à virus B, l'infection par l'un de ces virus du groupe herpès est un facteur d'aggravation possible.
- Chez l'enfant sain, l'hépatite à EBV est fréquente, les anomalies hépatiques à EBV se limitent habituellement à une élévation des transaminases sans ictère, mais parfois l'infection à EBV a pour manifestation principale un tableau clinico-biologique d'hépatite aiguë commune ; dont l'évolution prolongée mérite d'être connue ; on rappellera la fréquence et la valeur d'orientation de l'œdème sus-orbitaire pour le diagnostic d'infection à EBV [66,67].
- Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'approche diagnostique doit être différente de celle de l'enfant : En pratique, l'ictère des 6 premières semaines de la vie ne relève ni d'une hépatite A, ni d'une hépatite B (quelques observations seulement dans la littérature). Les hépatites des infections virales congénitales ou néonatales (rubéole, CMV, herpès, varicelle-zona, EBV, coxakie, adénovirus) ne se présentent pas sous la forme décrite chez l'enfant d'un ictère relativement isolé mais, en règle, dans le cadre d'une maladie générale posant donc les problèmes de diagnostic en des termes différents [67]. En fait, en présence d'un tableau suggestif «d'hépatite » à cet âge, on doit s'attacher à la reconnaissance

des affections comportant une sanction thérapeutique (l'hépatite herpétique, la toxoplasmose, la tuberculose et la syphilis) [68].

## 2. Herpès néonatal:

- C'est une affection rare, mais grave avec un risque élevé de mortalité et de séquelles neurologiques. Les manifestations chez le nouveau-né se révèlent généralement dans les premières semaines de vie. Les incertitudes concernant sa transmission ainsi que son polymorphisme clinique sont souvent responsables d'un retard diagnostic.
- La prévention et le diagnostic précoce sont essentiels pour accroître les possibilités de survie et limiter les séquelles. Le diagnostic de l'herpès néonatal est difficile, aucun symptôme n'est spécifique, les aspects cliniques sont très variables, leur gravité est fonction de l'atteinte neurologique et du type viral [67].
- La forme disséminée : Elle survient entre 9ème et 11ème jour de vie, elle se manifeste par une atteinte polyviscérale avec méningo-encéphalite, hépatite, CIVD, splénomégalie, pneumonie, kératite et gingivostomatite. Malgré le traitement antiviral, la mortalité des formes disséminées reste supérieure à 50 %. En cas de survie, de lourdes séquelles persistent.
- La forme méningo-encéphalitique : survient plus tardivement entre 15 et 17 jours de vie, souvent due au type 2. Dans 50 % des cas, les manifestations clinico-radiologiques sont atypiques, induisant un retard du diagnostic. La mortalité est moindre mais les séquelles neurologiques restent fréquentes malgré un traitement antiviral.
- La forme cutanéomuqueuse : elle se limite à une atteinte cutanée,

conjonctivale ou orale. Les atteintes oculaires sont les plus redoutables car elles évoluent vers la chronicité dans 40 % des cas et entraînent un handicap définitif dans 20 % des cas. Dans la majorité des cas, cette forme guérit sans séquelles si la prise en charge thérapeutique est précoce. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers la dissémination encéphalique secondaire. Le diagnostic paraclinique de l'herpès néonatal repose sur l'examen minutieux de l'appareil génital de la femme en pré-terme, en début du travail et dans les suites de couches. Toute lésion évocatrice d'un herpès doit faire l'objet d'une recherche virale aussi bien chez la mère que chez l'enfant :

- Chez la mère : la clinique est très suffisante pour assurer le diagnostic, le cytodiagnostics par frottis, l'isolement du virus par culture et typage en permettent la confirmation. Le diagnostic indirect sérologique reste la méthode la plus pratiquée.
  - Chez le nouveau-né : que la mère soit symptomatique ou non, toute éruption vésiculeuse qui apparaît dans les premières semaines de vie doit être considérée comme lésion herpétique et impose l'administration de l'acyclovir en attendant les résultats de la culture.
- En l'absence de signes cutanés, le diagnostic devient plus difficile. Ainsi chaque fois qu'une infection au HSV est suspectée, le nouveau-né doit bénéficier dans les 24 à 48 premières heures de vie de tests de dépistage qui consistent à une culture sur un écouvillon ou un prélèvement d'urine, de selles, de salive, de liquide nasopharyngé, de lésion cutanée et de la conjonctive. La recherche d'une localisation systémique se fait par la réalisation d'une PCR dans le

sang et le liquide céphalorachidien, de pratique difficile dans notre contexte.

### 3. Rubéole congénitale :

- La majorité des femmes enceintes sont protégées par les anticorps qu'elles ont fabriqués, soit durant leur enfance lorsqu'elles ont contracté la rubéole, soit à la suite du vaccin. La prévention repose sur la vaccination de toutes les femmes dans l'enfance (ou plus tard sous contraception). Le vaccin ROR devrait faire disparaître cette maladie redoutable dont les séquelles sont importantes : surdité, retard psychomoteur, convulsions etc. Le risque d'embryopathie serait de 10 à 20 % si l'infection maternelle a lieu dans le mois précédant la conception [70].
- Chez le nouveau-né, la rubéole congénitale peut se manifester par des malformations multiples pouvant survenir chacune isolément ainsi que par un syndrome septicémique : un petit poids de naissance, des malformations oculaires, des cardiopathies congénitales, une microcéphalie, une surdité de perception, un retard psychomoteur à apprécier en tenant compte de la présence possible de troubles visuels et/ou auditifs. Le syndrome évolutif après la naissance est le témoin de la persistance du virus dans le sang, qui peut persister quelques mois; ces nouveau-nés sont contagieux.

- Le tableau clinique associe un purpura thrombopénique, un ictère, une hépatomégalie, une splénomégalie, des convulsions et des anomalies osseuses radiologiques. Une atteinte après le 5ème mois de grossesse ne provoque pas de malformations, mais une infection néonatale peut présenter une hépatite avec une hépatosplénomégalie, une thrombopénie, des anomalies radiologiques des os longs, une méningite, une encéphalite etc. Ces atteintes sont évolutives et contagieuses [71].
- Le diagnostic paraclinique repose sur le dosage des Ig M spécifiques dans le sang. Le diagnostic anténatal de l'atteinte foetale repose sur la ponction de sang foetal pour sérologie et culture de virus et sur la surveillance échographique.

## **C. Les hépatites non virales :**

### **1. Syphilis congénitale :**

- Rare actuellement dans les pays industrialisés, la syphilis congénitale se voit surtout dans les milieux socio-économiques défavorisés. La fréquence d'une sérologie positive chez la femme enceinte se situe autour de 0,3 % en Europe occidentale et de 3 à 17 % dans les pays en développement. La syphilis congénitale est une maladie qui doit être dépistée précocement, car très grave pour l'enfant en l'absence de traitement. Un traitement antibiotique adapté est le plus souvent efficace [66].
- La syphilis maternelle peut être dépistée par des tests sérologiques durant la grossesse (VDRL, TPHA, Kline). Le nombre de grossesses non déclarées et/ou non surveillées et les contaminations syphilitiques tardives au cours de la grossesse expliquent la non

disparition de la syphilis congénitale notamment dans certains pays en développement.

- Les manifestations visibles chez le nouveau-né sont en fait celles de la phase secondaire de la maladie contractée par la mère, la phase primaire étant passée inaperçue in utero. La syphilis congénitale précoce se manifeste par :
  - Des lésions de la peau et des muqueuses, le coryza syphilitique du nouveau-né est le signe le plus fréquent.
  - L'ostéochondrite syphilitique
  - Autres organes : ictère néonatal précoce, une hépatomégalie, une splénomégalie, des ADP diffuses, une atteinte méningée latente, une anémie, une protéinurie, un syndrome néphrotique [67].
- Le diagnostic repose sur la biologie, à la recherche du germe (tréponème) dans les sérosités nasales, les lésions cutanées, les fissures muqueuses, et sur la sérologie. Des anticorps maternels peuvent être retrouvés dans le sang de l'enfant, même s'il est indemne, en cas de traitement de la mère en début de grossesse. Ces anticorps transmis ont un taux décroissant au cours de la première année. Inversement, l'enfant peut avoir été contaminé tardivement (8ème mois de grossesse par exemple), alors que les tests étaient négatifs au 3ème mois, et les réactions sérologiques se révèlent négatives à la naissance et se positivent plus tard [72].

## 2. Leishmaniose :

- La leishmaniose viscérale infantile (LVI) est une parasitose à déclaration obligatoire. Elle est caractérisée par sa répartition géographique particulière touchant essentiellement le bassin méditerranéen depuis le Maroc jusqu'au Moyen- Orient. Dans sa forme typique, la LVI est de diagnostic facile, devant la triade classique : anémie, fièvre anarchique et splénomégalie, mais les formes atypiques ont actuellement tendance à l'augmentation et sont de diagnostic plus difficile.
- Les signes cliniques sont dominés par la triade classique : fièvre, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse plus ou moins marquée. Les autres signes inhabituels : respiratoires, digestifs ou hémorragiques sont moins fréquents. Particulièrement, l'atteinte hépatique dans la LVI peut être sévère. Dans le travail réalisé par M. Lakhdar Idrissi et coll, la survenue d'une hépatite grave était observée chez 41 enfants sur 209 atteints de LVI [73].

## II. CAUSES METABOLIQUES:

### A. Tyrosinémie héréditaire :

- La tyrosinémie héréditaire de type I est une maladie métabolique transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est liée au déficit du dernier enzyme intervenant dans le catabolisme de la tyrosine, la fumaryl-acéto-acétate acéto-acétate et du méthyl-acéto-acétate responsable de l'atteinte hépatique, rénale et neurologique [74]. Le phénotype clinique est variable et le pronostic est essentiellement lié à l'âge de début des premiers symptômes :
- La forme aigue : survenant avant l'âge de 2 mois, les signes révélateurs sont des troubles digestifs à type de vomissements et de diarrhée, un ballonnement abdominal révélant le plus souvent une ascite, des signes hémorragiques (hématémèse, hématurie, méléna) révélant une insuffisance hépatocellulaire sévère. Le pronostic est sévère et l'évolution est rapidement fatale dans 90 % des cas avant l'âge d'un an dans un tableau d'insuffisance hépatique terminale.
- La forme subaiguë : Les signes apparaissent après l'âge de 2 à 3 mois de vie. Le tableau associe des signes digestifs (vomissements, diarrhée, anorexie, ballonnement abdominale), un ictère, une hépatomégalie (90 % des cas), une splénomégalie (55 % des cas), des signes hémorragiques (15 à 40 % des cas), des signes de rachitisme (20 % des cas) le taux de survie à un an est de 35 %.

- La forme chronique : Le début est plutôt tardif au-delà de l'âge de 1 an.
  - L'atteinte hépatique est rarement au premier plan. Le tableau est celui d'une cirrhose souvent asymptomatique révélée lors d'un épisode de décompensation ou à la survenue d'un hépatocarcinome.
  - L'atteinte rénale : est une tubulopathie de Toni-Debré Fanconi avec un rachitisme hypophosphorémique Vitamine D résistant. Dans quelques cas cette atteinte rénale se révèle d'emblée par une néphromégalie avec une néphrocalcinose.
  - L'atteinte neurologique apparaît vers l'âge de un an et concerne 42 % des enfants atteints de tyrosinémie héréditaire dans sa forme chronique. Il peut s'agir également de paresthésies douloureuses et d'une parésie progressive pouvant conduire à la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée.
  - Biologiquement : l'atteinte hépatique est dominée par un déficit majeur de facteurs de coagulation vitamine K dépendant, associée à une thrombopénie de sévérité variable ; une élévation des GGT et l'alpha foetoprotéine. La cytolyse et l'hyperbilirubinémie sont plus modérées.
- Le diagnostic repose sur l'ensemble des résultats obtenus par les chromatographies des acides aminés (CAA) plasmatiques et des acides organiques urinaires (CAO). Le taux de l'hyperthyrosinémie peut atteindre 500 à 1000 umol/l.
- La CAO urinaire met en évidence une excrétion anormale de ALA (acide landa aminolévulinique). La présence de SA (succinylacétone) et SAA (succinylacétoacétate) est le signe le plus spécifique. Il s'y associe une excrétion urinaire d'acides para- hydroxylphényl-pyruvique et lactique

variable selon le degré de l'insuffisance hépatique. L'activité de FAAH peut être mesurée dans les lymphocytes circulants ou dans les fibroblastes [74].

- Avant l'ère de la transplantation hépatique, la morbidité par la tyrosinémie de THI était très élevée et l'espérance de vie était très réduite malgré une prise en charge multidisciplinaire lourde. La prescription d'un régime restrictif pauvre en tyrosine, en phénylalanine et en méthionine n'a pas transformé le pronostic de la maladie [74,75]. Les causes majeures de décès étaient liées à l'insuffisance hépatocellulaire et aux crises neurologiques. En cas de survie prolongée, le pronostic était dominé par le risque d'hépatocarcinome dont la fréquence a été estimée de 18 à 37 % au-delà de 2 ans d'évolution [76].

## **B. Galactosémie :**

- C'est une maladie métabolique liée à une déficience totale en galactose-1-phosphate uridyl, elle apparaît dès l'ingestion de lait dans les premiers jours de vie, elle se traduit par des symptômes caractéristiques d'une défaillance hépatorénale avec notamment des vomissements fréquents, un ictère et une hypoglycémie [77].
- De plus, des taux très élevés de galactose-1-phosphate ainsi que de galactitol peuvent être détectés dans les tissus, le sang et les urines. Une septicémie à Escherichia Coli est parfois observée. Ces troubles peuvent conduire au décès de l'enfant. En l'absence de toute intervention thérapeutique, l'enfant survivant développe une hépatopathie chronique (cirrhose), un retard mental et une cataracte bilatérale [78].
- Afin d'éviter à ces nouveau-nés une issue fatale un régime alimentaire

sans galactose a été proposé [78]. De nombreuses études longitudinales ont été menées chez un grand nombre de patients. Toutes convergent vers les mêmes observations mettant en évidence un développement mental clairement compromis même chez les patients suivant rigoureusement le régime imposé [78]. Le quotient intellectuel diminue progressivement avec l'âge, démontrant une perturbation lente et progressive des fonctions cérébrales. Plus de la moitié des patients présentent des problèmes de dyspraxie verbale et un retard de croissance important [78,79].

- Des signes caractéristiques de maladie neurodégénérative tels qu'une microcéphalie, des tremblements et une ataxie ont également été observés. Les fonctions motrices sont perturbées, les patients ont des difficultés à se mouvoir et se maintenir en équilibre [80].
- Des coupes histologiques de cerveau et des études en imagerie par résonance magnétique montrent de surcroît une dégénérescence neuronale corticale, une atrophie du cervelet et des ganglions de la base ainsi qu'une altération de la myéline [81,82]. Enfin, quelques cas d'épilepsie ont été rapportés [83].
- Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'apparition de ces symptômes, l'âge auquel le patient a débuté le régime alimentaire sans galactose et la présence ou non de symptômes néonataux [84].
- De même, les taux de galactitol et de galactose-1-phosphate ne sont pas corrélés au quotient intellectuel mesuré. Dans le cas d'une galactosémie classique modérée, c'est-à-dire chez des patients possédant une activité résiduelle de GALT de 1 à 15 % de la normale, aucune anomalie de croissance ni de développement mental n'a été

observée [82]. Les troubles endocriniens sont essentiellement caractérisés par des troubles de la fonction reproductrice. L'ensemble des recherches actuelles concernant la pathogénie de la galactosémie ; vise essentiellement à mettre en place des stratégies thérapeutiques afin d'éviter l'apparition des troubles neurologiques et endocriniens par une limitation de galactose et de ses dérivés dans l'organisme et à rechercher un traitement qui pourrait stimuler des voies secondaires du métabolisme afin de métaboliser les dérivés toxiques du galactose et d'augmenter le taux de l'UDP galactose nécessaire à la galactosylation des protéines et des lipides [85,86].

### **C.Intolérance au fructose :**

- L'intolérance au fructose est un déficit héréditaire en fructose-1-phosphate aldolase. Les symptômes habituels sont les vomissements constants, l'anorexie, l'apathie, le retard staturo-pondéral, l'hépatomégalie et les malaises gastrointestinaux. L'ingestion forcée et massive de fructose peut entraîner une décompensation hépatique aiguë brutale avec insuffisance hépatocellulaire majeure, un syndrome hémorragique et un ictère.
- Les principaux signes biochimiques sont l'hypoglycémie post-prandiale, l'hypophosphatémie, l'hyperlactacidémie, l'hyperuricémie, l'allongement du temps de coagulation, l'élévation des transaminases et de la bilirubine. La méthionine et la tyrosine plasmatiques sont souvent élevées, marqueurs non spécifiques de l'atteinte hépatique. Une tubulopathie proximale et distale est fréquente (glucosurie, fructosurie, hyperaminoacidurie).
- La présentation classique de la fructosémie est désormais celle d'un

enfant normal durant l'alimentation exclusive au lait (sein ou lait adapté), qui devient symptomatique lors de la diversification de l'alimentation habituellement, associée à l'introduction du fructose alimentaire sous forme de fruits, miel ou de certains légumes. Le sorbitol et le sucre de table sont également nocifs. Il existe souvent une aversion spontanée pour le fructose, si bien que la symptomatologie peut être très retardée quand les parents respectent scrupuleusement les goûts de l'enfant et ne lui imposent pas les aliments contenant du fructose et du saccharose qu'il refuse spontanément. Le gène de la fructose-1-phosphate aldolase est cloné et séquencé et permet le diagnostic de la fructosémie par détection directe de la mutation quand elle est connue, en utilisant de l'ADN préparé à partir des cellules nucléées sanguines.

#### **D. Hémochromatose néonatale :**

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

généralisée affectant notamment les glandes salivaires, le foie et le pancréas.

- Il s'agit d'une affection spontanément mortelle, les traitements antioxydants sont peu efficaces et ne laissent généralement pas le temps d'entreprendre une transplantation hépatique très hasardeuse à cet âge et dans ces conditions. Le mécanisme de la surcharge ferrique est inconnu et pourrait être la conséquence d'une anomalie du transfert placentaire du fer.
- Récemment, un traitement à base d'immunoglobulines en intraveineuse à de fortes doses a été administré pendant la grossesse à des femmes ayant précédemment donné naissance à un enfant atteint d'hémochromatose néonatale. Les résultats obtenus ont montré l'efficacité d'un tel traitement dans la prévention de l'hémochromatose néonatale récurrente ou tout au moins une modération dans le phénotype des bébés atteints. Ils confortent l'hypothèse d'une étiologie allo-immune. Les Ig IV sont administrées chez l'enfant en cas d'échec de traitement antioxydant et chélateur de fer. Deux publications récentes témoignent de son efficacité avec l'exsanguino-transfusion [87].

## **E. Maladie de Wilson :**

- La maladie de Wilson est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par un défaut d'excrétion biliaire du cuivre et donc une accumulation de cuivre dans le foie, le cerveau, le rein, la cornée et plus rarement l'os et le système endocrine, le gène a été localisé sur chromosome 13.
- Les manifestations cliniques ne surviennent pas avant l'âge de 4 ans et sont dans l'enfance, quasi exclusivement hépatiques. La maladie de Wilson est très polymorphe et peut mimer toutes les hépatopathies de l'enfant. La forme classique qui associe une dégénérescence lenticulaire progressive avec tremblement, rigidité extrapyramidale, cirrhose asymptomatique, anneau vert cornéen de kaiser-Fleisher et anomalies rénales ne s'observe habituellement qu'au cours de la 2ème décade de la vie ou à l'âge adulte. Les symptômes initiaux sont le plus souvent non spécifiques tels que léthargie, troubles de l'humeur, baisse du rendement scolaire, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, vomissements, perte de poids ou épistaxis [88].
- L'atteinte hépatique est le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant. Des formes neurologiques prédominantes existent, mais une atteinte hépatique au moins biologique y est constamment associée.
- Tous les types d'hépatopathie peuvent être rencontrés au cours de la maladie de Wilson : découverte systématique d'une hépatomégalie ou d'une hépatosplénomégalie, hépatite aigue, subaiguë, fulminante, hépatite chronique agressive, cirrhose, hypertension portale, lithiase biliaire. Ils se révèlent habituellement au-delà de l'âge de 5 ans mais des observations plus précoces ont été rapportées.

- L'association de ces signes à une hémolyse aigue ou une atteinte rénale (protéinurie, syndrome de Fanconi, rachitisme vitamino-résistant) est fortement évocatrice du diagnostic.
- Le dosage de la céruléoplasmine sérique : en l'absence de syndrome néphrotique, de malnutrition sévère, ou d'entéropathie exsudative, un taux bas de céruléoplasmine est très évocateur de la maladie de Wilson. Dans la majorité des hépatopathies de l'enfant le taux est élevé, sauf au cours des hépatites fulminantes, de l'hépatite chronique active et de la tyrosinose où des taux bas de céruléoplasmine peuvent être observés. Cependant, 4 à 20 % des enfants porteurs d'une maladie de Wilson ont des taux normaux, et à l'inverse, 10 à 20 % des hétérozygotes asymptomatiques ont des taux élevés [88].
- Le dosage du cuivre urinaire : une excrétion élevée de cuivre dans les urines (supérieure à 100 µg/jour ; normale inférieure à 30 µg/j) est fréquemment retrouvée dans la maladie de Wilson. Malheureusement, chez les sujets hétérozygotes ou au cours d'autres affections hépatiques de l'enfant, en particulier cholestatiques ou associées à une insuffisance hépatique, il existe également une augmentation du cuivre urinaire (souvent moins élevée que dans le Wilson). Dans les cas douteux une épreuve de stimulation par la prise de 500 mg de D-pénicillamine deux fois par jour montre une augmentation du cuivre urinaire à plus de 100µg/j dans la maladie de Wilson [88].
- Le dosage du cuivre sérique : Ce dosage est peu utile en pratique en raison de taux très variable au cours de la maladie de Wilson : classiquement abaissé, il peut être normal voire augmenté après un épisode d'hémolyse ou au cours d'une nécrose hépato-cellulaire.

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

- L'histologie hépatique : Non spécifique mais des anomalies des mitochondries ont été notées en microscopie électronique.
- La biologie moléculaire : Depuis peu, des études en biologie moléculaire permettent le diagnostic des sujets malades et des hétérozygotes dans la fratrie d'un sujet atteint. L'étude par des enzymes de restriction du cas index et de sa fratrie permet, quand la famille est informative, de différencier les sujets présymptomatiques des hétérozygotes [89]. Ces techniques ont également permis un diagnostic anténatal de maladie de Wilson [90]. Le diagnostic de maladie de Wilson est facile quand la triade hypocéruloplasminémie, hypercuprurie et présence de l'anneau vert est présente ; malheureusement chez l'enfant elle n'est pas toujours retrouvée et le diagnostic peut être très difficile, en particulier en situation d'insuffisance hépatocellulaire aigue [89,90].
- En l'absence de traitement spécifique son évolution se fait irrémédiablement vers l'insuffisance hépatique ; le traitement médical permet dans la majorité des cas de faire régresser la maladie. Il est donc nécessaire d'évoquer ce diagnostic devant toute hépatopathie inexplicquée de l'enfant de plus de quatre ans pour mettre en œuvre le traitement le plus précocement possible.

## **F. Citopathies mitochondriales : [91,92]**

- Elle représente une cause métabolique très fréquente d'insuffisance hépatocellulaire chez le nourrisson et le nouveau-né.
- Elle est due à des déplétions et des mutations de l'ADN mitochondrial dans des zones codant pour la synthèse de protéines mitochondriales qui peuvent entraîner des déficits fonctionnels de la chaîne respiratoire.
- Les tableaux cliniques sont très hétérogènes, les patients se présentent souvent avec une hypoglycémie, des vomissements, une mauvaise prise alimentaire, des altérations de l'hémostase, une acidose et une atteinte hépatique isolée ou associée à une atteinte musculaire, neurologique, cardiaque ou multisystémique, à la naissance ou après un intervalle libre variable.
- Le diagnostic est suggéré par l'atteinte d'autres organes (rein, cœur, anomalies hématologiques), une hyperlactatémie, et des rapports d'oxydoréduction plasmatiques élevés (lactate /pyruvate >20), ou des anomalies chromatographiques des acides organiques suggérant une atteinte mitochondriale ; il est confirmé par l'étude enzymatique de la chaîne respiratoire de l'ADN mitochondrial sur biopsie musculaire ou hépatique, ou sur culture de fibroblastes cutanés.
- En l'absence de mutation identifiée, il est parfois très difficile de déterminer si l'atteinte est primitive ou secondaire, car de très nombreuses pathologies peuvent altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire.
- A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. La transplantation hépatique est contre indiquée en cas d'atteinte extra hépatique prouvée.

### **G. Déficits du cycle de l'urée :**

- Première étiologie de l'hyperammoniémie chez le nouveau-né. Le cycle de l'urée est une série de réactions biochimiques qui détoxifient l'ammoniac et le transforment en urée éliminée dans les urines.
- Les déficits de ce cycle entraînent une accumulation d'ammoniac et une diminution de production d'urée. Il peut s'agir de déficits primitifs ou secondaires. Leur mode de révélation clinique est très variable, dont l'insuffisance hépatique avec encéphalopathie.
- L'Ammoniémie est souvent supérieure à 100  $\mu\text{mol/l}$  et l'urée est basse, à tel point qu'une hyperammoniémie majeure doit faire évoquer un déficit du cycle de l'urée. Les transaminases peuvent être très élevées ou au contraire normales.
- Le traitement spécifique est efficace, et repose sur un régime restreint en protides, les épurateurs d'ammoniac ; éventuellement associé, à une supplémentation en citrulline ou à un traitement spécifique en fonction du déficit. [93].

### **H. Anomalies de la $\beta$ oxydation mitochondriale des acides gras :**

- Les anomalies de la  $\beta$  oxydation mitochondriale des acides gras sont responsable de carence énergétique en cas de jeûne, et de manifestations toxiques par accumulation de radicaux acylcarnitines en amont des déficits. la présentation clinique est variable : hypoglycémie de jeûne associée ou non à une cétose, associée ou non à une atteinte neurologique, cardiaque ou une insuffisance hépatique.

## **I. Anomalies congénitales de la glycosilation:**

- Les anomalies congénitales de la glycosylation des protéines représentent aujourd'hui plus de 20 maladies liées à des déficits différents.
- La présentation clinique est extrêmement hétérogène. Il s'agit de maladies multisystémiques qui peuvent retentir sur la croissance, comporter un syndrome dysmorphique et des troubles de la coagulation, avec souvent une détérioration neurologique sévère. Le diagnostic est porté par l'iso électrophorèse de protéines glycosylées comme la transferrine, puis confirmé par dosage enzymatique sur fibroblastes et recherche des mutations. [94,95]

## **J. Maladie de Niemann–Pick type C :**

- Maladie lysosomale autosomique récessive rare.
- L'élément clinique caractéristique est la présence d'une splénomégalie qui devient considérable. On peut retrouver des lymphocytes bleutés dans le sang, des cellules de surcharge dans le myélogramme ou dans la biopsie hépatique.
- Le diagnostic est confirmé par l'étude de l'estérification des lipides sur culture de fibroblastes, et la recherche de mutations sur la mutation de gènes NPC 1 ou 2. [96,97]
- Il n'y a jusqu'aujourd'hui aucun traitement efficace.

### III. CAUSES TOXIQUES :

- L'atteinte hépatique par toxicité directe survient quand ces systèmes de protection sont dépassés : production excessive du métabolite toxique lors d'une ingestion massive d'un médicament ou par induction enzymatique, défaillance d'un ou de plusieurs mécanismes de détoxification.
- Elle est caractérisée par un risque d'hépatotoxicité augmenté par les médicaments inducteurs enzymatiques. En cas de réadministration du produit, la récurrence survient dans les délais identiques à ceux de la première hépatite.
- Le tableau clinique et biologique des hépatites toxiques n'a rien de spécifique. Il existe plusieurs formes anatomo-cliniques : les formes asymptomatiques sont fréquentes; les hépatites aiguës peuvent être cytolytiques, cholestatiques ou mixtes.
- L'évolution est en règle générale favorable, quand l'étiologie est reconnue et la prise du produit arrêtée, bien que les perturbations biologiques puissent mettre des semaines à régresser, tout particulièrement dans le cas des hépatites cholestatiques.
- Les formes graves sont représentées par les hépatites cytolytiques ictériques, avec un risque non négligeable (estimé de 10 à 20%) d'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire et une encéphalopathie hépatique. Certains médicaments peuvent entraîner des hépatites aiguës granulomateuses; celles-ci sont fréquemment asymptomatiques, ou diagnostiquées par la biopsie, devant des modifications mineures du bilan hépatique. La poursuite prolongée d'un traitement entraînant une nécrose hépatocytaire, peut aboutir à un

tableau clinique et histologique d'hépatite chronique ou même de cirrhose. Cette situation est favorisée par les évolutions infra-cliniques ou la méconnaissance de l'origine toxique de l'hépatite.

- Le diagnostic positif consiste à affirmer l'origine médicamenteuse d'une hépatite ce qui reste difficile, en dehors du cas, relativement rare, d'un surdosage massif par un produit hépatotoxique connu. Le diagnostic résulte le plus souvent de l'exclusion des autres causes possibles et/ou de la constatation d'une récurrence à la ré-administration du médicament. La biopsie hépatique peut se révéler utile, bien qu'il n'y ait aucun caractère histologique pathognomonique:
  - Une nécrose hépatocytaire importante, disproportionnée par rapport à un état général conservé et des anomalies biologiques peu intenses : la topographie centrolobulaire est très caractéristique, mais inconstante.
  - Une stéatose notable, à la période aiguë de l'hépatite.
  - La présence de granulomes en dehors d'une autre cause évidente.
  - La constatation d'un infiltrat inflammatoire éosinophile, en l'absence d'une cause parasitaire ou d'une hépatite virale.
  - Le caractère périportal de la rétention biliaire apparaissant au début de la maladie.
- Les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques, mais leur normalisation après arrêt du traitement est évocatrice : cette amélioration prend quelques jours dans le cas des hépatites cytolytiques, mais parfois plusieurs mois pour les hépatites cholestatiques.
- Dans de rares cas (Halothane), il a été mis en évidence des anticorps

antimédicaments ou des anti-néo-antigènes d'origine médicamenteuse, permettant d'imputer la responsabilité d'un médicament particulier. En effet, bien qu'actuellement des recherches soient faites pour la mise au point de tests diagnostic et de tests prédictifs pour déterminer les sujets à risques, il n'existe pas encore de tests in vitro confirmant formellement le rôle causal d'un médicament [98]. Les tests de provocation sont éthiquement controversés.

### **A. Intoxication au paracétamol:**

- La large utilisation du paracétamol, notamment en automédication, en fait la première cause toxique d'IHA grave chez l'adulte comme chez l'enfant.
- Chez l'adolescent, il s'agit souvent d'intoxication volontaire avec une prise massive unique alors que chez l'enfant plus jeune, il s'agit plutôt d'un surdosage accidentel dû à des prises inadaptées sur plusieurs jours chez des sujets éventuellement génétiquement prédisposés [99 –101].
- Une prise unique supérieure à 150 mg/kg est considérée comme à fort risque d'hépatotoxicité [102].
- Cliniquement, les premières 24 heures sont marquées par l'apparition de nausées, vomissements, malaise général et transpiration diffuse; la nécrose hépatique débute vers la 48ème heure.
- Le nomogramme de Rumack et Matthew [103] permet d'évaluer le risque d'hépatotoxicité et de préciser l'indication du N-acétylcystéine en fonction de la paracétamolémie dosée à partir de la 4e heure post-intoxication. Ce nomogramme n'est applicable qu'en cas d'intoxication en une prise.
- En cas de prise massive, le traitement par N-acétylcystéine doit être

débuté au plus vite, sans attendre le résultat de la paracétamolémie. Ce traitement peut être débuté jusqu'à 48 heures après l'intoxication [104].

- En cas d'intoxication récente (< 2 h), l'utilisation de charbon activé est aussi indiquée.

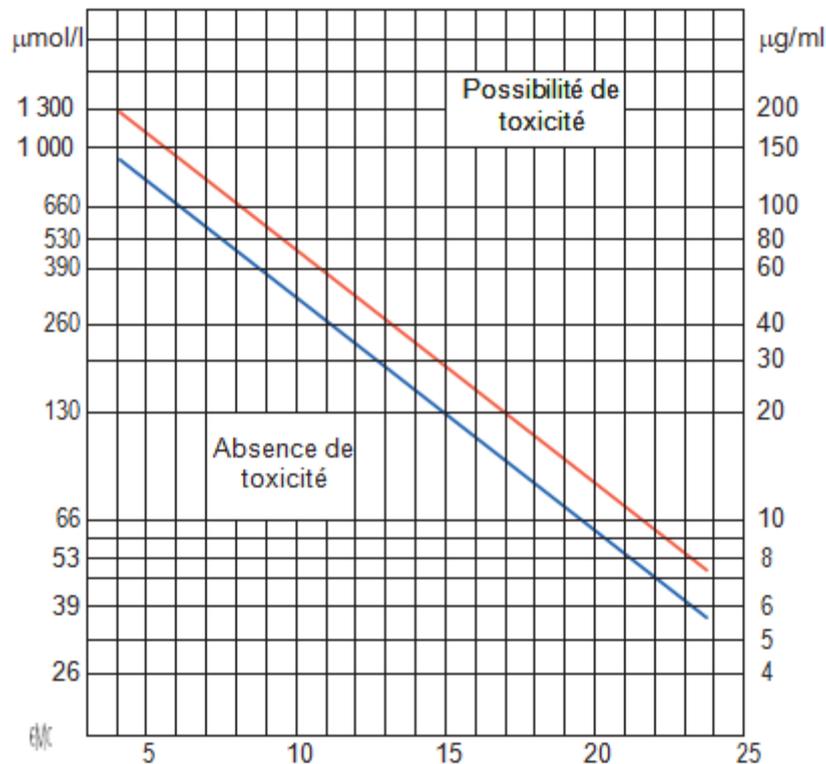


Figure 18: Nomogramme de Rumack et Matthew [103].

## B. Autres intoxications médicamenteuses :

- Les autres causes d'hépatites toxiques sont multiples [105,106]. Le nombre d'études publiées chez l'adulte est largement supérieur par rapport à l'enfant. Les raisons sont probablement diverses : non utilisation de certains médicaments à l'âge pédiatrique, absence d'hépatopathies antérieures (alcooliques++), rareté de l'automédication abusive.
- Cependant, et jusqu'à preuve du contraire, toute drogue ayant donné lieu à des accidents hépatiques chez l'adulte doit être considérée comme potentiellement toxique chez l'enfant. Ci-dessous sont

répertoriés les médicaments, utilisés en pédiatrie, susceptibles de donner une hépatite, mais est loin d'être exhaustif. Quelques étiologies particulières méritent d'être soulignées :

- Les antiépileptiques: les hépatites les plus fréquentes sont dues à la diphénylhydantoïne (DI-HYDAN), à la carbamazépine (TEGRETOL\*), et progabide (GABRENE); les hépatites les plus graves sont dues à l'acide valproïque (DEPAKINE) : l'incidence d'une insuffisance hépatocellulaire aigue est de 1/20 000: le risque est multiplié par 20 lorsque l'âge de l'utilisateur est inférieur à 2 ans ; ou quand il existe une association à d'autres antiépileptiques et à des inducteurs enzymatiques.
- Les antibiotiques: une toxicité hépatique a été rapportée pour certains d'entre eux. Les plus connus sont les macrolides, et en particulier l'érythromycine, responsables d'hépatite cholestatique et les anti- tuberculeux (Isoniazide (RIMIFON), dont la toxicité est augmentée chez les acétyleurs rapides et par les inducteurs enzymatiques (Rifampicine+++ ) [106].

### C. Intoxication aux plantes:

- L'*Atractylis gummifera* L. est une plante de la famille des Astéracées connue sous le nom de chardon à glu ; les Arabes la dénomment Addâd (ou Leddâd), choûk el-eulk' (chardon à glu masticatoire) [107]. C'est une plante herbacée, épineuse et odorante, vivace par sa partie souterraine (un rhizome flexueux et des racines pivotantes). Elle ressemble fortement à l'artichaut sauvage (figure 19). C'est une plante de la région méditerranéenne retrouvée en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie) et au sud de l'Europe (Italie, Grèce, Espagne et Portugal) [108,109].
- Les intoxications par le chardon à glu sont essentiellement accidentelles par confusion avec d'autres plantes comestibles, notamment avec l'artichaut d'Espagne (*Scolymus hispanicus*) [110].
- Des tableaux cliniques plus complets ont été décrits, associant des troubles digestifs, neurologiques et hématologiques. Mais il existe aussi des formes d'intoxication légère avec tableau clinique essentiellement digestif et disparition rapide des troubles. L'intoxication comporte plusieurs phases [111] :
  - la phase de latence de six à vingt-quatre heures et même trente-six heures qui précède l'installation du tableau clinique
  - la phase symptomatique avec des troubles gastro-hépatiques représentés par des nausées et vomissements (bilieux, hémorragiques) et par des selles diarrhéiques, noirâtres et liquides [112]. Les troubles neurologiques qui signent déjà un pronostic sombre peuvent aller jusqu'au coma [110]. Les troubles hématologiques comportent purpura et hémorragies (digestives, bronchiques, pulmonaires et urinaires). Les signes biologiques

peuvent mettre en évidence une élévation de l'urémie, une oligurie traduisant une insuffisance rénale aiguë évoluant vers l'anurie [113]. On observe aussi une hypoglycémie profonde difficilement réversible, une élévation très importante des enzymes hépatiques signant l'importance de la cytolyse hépatique [114- 117], une élévation très importante de la bilirubine à prédominance conjuguée, qui traduit l'intensité de la cholestase ;

- La phase de complications est de mauvais pronostic et signe l'issue fatale. Il s'agit de troubles respiratoires avec encombrement, dyspnée d'installation progressive même asphyxie et des troubles cardiovasculaires avec tachycardie, et effondrement de la tension artérielle.
- Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de l'intoxication par l'*Atractylis gummifera* L. Il est essentiellement symptomatique et évacuateur. L'évacuation digestive doit être effectuée le plus précocement possible par lavage gastrique, vomissements provoqués, administration de charbon activé et/ou accélération du transit intestinal [118].
- L'ansérine est une plante herbacée appartenant à la famille des Chenopodiaceae, appelée M'Khinza au Maroc, elle est utilisée pour ses propriétés thérapeutiques, caractérisée par son entérotoxicité et sa neurotoxicité, cependant, dans notre série, le tableau clinique d'intoxication à l'ansérine était dominé par l'IHA.



Figure 19 : *Atractylis gummifera* L.

#### IV. CAUSES AUTO IMMUNES:

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

##### A. Chez le grand enfant :

- L'hépatite est associée à la présence dans le sérum d'un titre élevé d'un autoanticorps non spécifique d'organe mis en évidence par immunofluorescence : anticorps anti-réticulum endoplasmique, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-cytosol.
- L'anticorps anti-muscle lisse est dirigé contre les filaments d'actine. Les anticorps anti-réticulum endoplasmique reconnaissent une ou deux protéines de poids moléculaire 48 ou 66Kd La protéine de 48Kd est le cytochrome P450 II D 6. Des anticorps anti-noyaux peuvent être mis en évidence chez un tiers des enfants porteurs d'anticorps anti-muscle

lisse [119,120]. Comme chez l'adulte il existe une forte prédominance féminine.

- L'hépatite auto-immune est reconnue :
  - Soit devant un début aigue simulant une hépatite aigue virale, voire une hépatite fulminante,
  - Soit devant un ictère avec asthénie progressive,
  - Soit devant la découverte fortuite d'une hépatomégalie avec augmentation des transaminases.
- L'examen montre le plus souvent des signes de maladie hépatique patente avec une hépatomégalie, une splénomégalie, parfois un ictère une ascite et des angiomes stellaires.
- Les examens biologiques montrent une augmentation de transaminases et surtout des gammaglobulines sériques ; celle-ci est habituellement considérable (35g/l en moyenne) pouvant parfois dépasser 70g/l. Le temps de Quick est anormal dans près de la moitié des cas. Les anomalies biologiques peuvent s'atténuer spontanément jusqu'à disparaître au décours d'une poussée.
- La laparoscopie et la biopsie hépatique à l'aiguille sont nécessaires pour évaluer le degré d'agressivité histologique et surtout pour rechercher une cirrhose. Celle-ci est présente dans 90 % des cas au moment du diagnostic. Dans un cas sur deux, la biopsie hépatique à l'aiguille ne permet pas à elle seule le diagnostic de cirrhose en raison de son caractère macronodulaire.

- L'examen recherche également une atteinte auto-immune extra hépatique (parfois également présente chez un membre de famille) : vitiligo, diabète, thyroïdite (qui s'observent surtout dans les formes avec anticorps anti- réticulum endoplasmique), ou cholangite sclérosante, péri-cholangite, maladie inflammatoire du tube digestif, arthrite rhumatoïde (qui s'observent surtout dans les formes avec anticorps anti-muscle lisse).

## **B. Chez le nourrisson:**

- A partir de l'âge de 3 mois, l'atteinte hépatique est caractérisée par un aspect histologique d'hépatite à cellules géantes associée à une anémie hémolytique autoimmune.
- Le début est souvent aigu avec un ictère fébrile ou une anémie hémolytique sévère ; l'examen clinique montre une hépatomégalie et une splénomégalie. Les transaminases sont très augmentées. Le temps de Quick peut rapidement devenir anormal. Le test de Coombs direct est positif. Un tel tableau doit conduire à faire très rapidement une biopsie hépatique à l'aiguille ; elle met en évidence la transformation des hépatocytes en cellules géantes multinuclées.
- Le traitement immunosuppresseur est alors commencé selon des modalités voisines de celles de l'hépatite auto-immune de l'enfant plus grand. L'adjonction de ciclosporine aux corticoïdes et à l'azathioprine peut être nécessaire dans les formes les plus graves. Le traitement peut habituellement être arrêté sans rechute après 5 ans ; les examens faits à ce moment montrent habituellement l'absence de cirrhose [120].

### **C. La lymphohistiocytose familiale :**

- Est une maladie héréditaire rare et sévère s'exprimant le plus souvent avant 18 mois de vie et transmise selon un mode autosomique récessif. Son mécanisme physiopathologique précis ainsi que la localisation chromosomique du gène incriminé sont encore inconnus. Cette maladie fait partie du groupe des histiocytoses non langerhansiennes, mais il faut plutôt l'intégrer au sein des syndromes lymphohistiocytaires ou d'activation macrophagique qui ont de nombreux points communs dans leur présentation clinique et biologique malgré les causes et les terrains différents [121].

## **V. CAUSES VASCULAIRES:**

### **A. Maladies veino-occlusives :**

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

**B. Le syndrome de Budd–Chiari :**

- Le SBC est caractérisé par l'existence d'un obstacle à l'écoulement sanguin dans le système veineux sus-hépatique avec une congestion dans les sinusoides et les veines centrolobulaires.
- Le mode de début peut être aigu avec installation rapide d'une hépatomégalie et d'une ascite. Il peut être suraigu avec un tableau d'insuffisance hépatocellulaire d'évolution rapidement fatale. Il peut également être insidieux avec apparition progressive d'une hépatomégalie isolée. Les autres signes sont par ordre de fréquence décroissant : l'ascite, la circulation veineuse collatérale, les varices œsophagiennes, la splénomégalie, et rarement un ictère.
- Le bilan hépatique n'est que peu perturbé [122], l'hypoalbuminémie constatée, peut être expliquée par une fuite protéique dans le liquide d'ascite, et une insuffisance hépatocellulaire au moment des poussées évolutives.
- L'échographie hépatique est un excellent examen qui doit être réalisée en premier. Elle permet, de suspecter le diagnostic en montrant les anomalies de la VCI qui peut être comprimée, sténosée ou thrombosée, l'hépatomégalie, l'hypertrophie du lobe de Spiegel, les anomalies des VSH qui peuvent être sténosées, thrombosées, dilatées ou de paroi épaissie et l'existence d'anastomoses veineuses intra-hépatiques [123].
- Cet examen peut cependant être pris en défaut surtout pour détecter une membrane veineuse [124], d'où l'intérêt d'une cavographie ou mieux d'une double cavographie par voie haute et basse. Cet examen a l'intérêt de visualiser une sténose, une thrombose ou une compression de la VCI, de permettre une étude des pressions sus et sous-hépatiques

à la recherche d'un éventuel gradient dont la constatation est d'un grand intérêt dans l'orientation de la technique chirurgicale d'anastomose porto-systémique. Elle permet aussi de tenter le cathétérisme et l'opacification des veines sous-hépatiques. Cette opacification peut aussi se faire par voie transhépatique transpariétale. Elle permet de prouver le SBC en montrant la sténose ou la thrombose des VSH, le réseau veineux de dérivation collatérale qui peut se développer, soit à partir des territoires hépatiques dont le drainage est perturbé vers les veines supra hépatiques des territoires voisins libres, soit à travers la capsule du foie vers les veines rétropéritonéales et intercostales [125].

- La biopsie hépatique montre dans le SBC une congestion sus-hépatique avec notamment une dilatation des veines centrolobulaires et des sinusoides, une érythrodiapédèse et une nécrose hémorragique centrolobulaire dans les formes aiguës, et une fibrose à prédominance centrolobulaire dans les formes évoluées. Actuellement, outre l'échographie et la tomodensitométrie, l'IRM semble être un nouveau moyen non invasif qui permet de poser avec certitude le diagnostic de SBC [124].

### **C. L'hépatite ischémique ou foie de choc :**

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

## VI. CAUSES MALIGNES :

### A. Hépatoblastome :

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

la présence d'au moins un des facteurs suivants : présence de métastases, atteinte diffuse du foie, un taux d'alpha-fœto-protéine normal, rupture tumoral ou envahissement vasculaire.

## **B. Leucémie aigüe :**

- Hémopathie caractérisée par une prolifération anormale de globules blancs dans la moelle osseuse, ces se répandent dans le sang et infiltrent différents organes dont ils perturbent le fonctionnement. Elle est représentée par 2 grands types : Les leucémies aiguës lymphoblastiques qui représentent 80 % des leucémies de l'enfant et les leucémies aiguës myéloblastiques sont plus rares chez l'enfant.
- Le diagnostic clinique fait d'un syndrome anémique, un syndrome hémorragique et syndrome tumorale constitué d'adénopathies, une splénomégalie dans 75 % des cas, associée à une hépatomégalie dans la moitié des cas. Les douleurs osseuses ou juxta-articulaires en rapport avec l'infiltration de la moelle osseuse sont présentes dans 1/3 des cas. Les douleurs osseuses ou juxta-articulaires en rapport avec l'infiltration de la moelle osseuse sont présentes dans le 1/3 des cas.
- La biologie met en évidence Une anémie normochrome, une thrombopénie et une hyperleucocytose ou une lymphopénie. La présence des blastes dans le sang n'est pas constante. Le myélogramme objective une infiltration monomorphe de cellules blastiques.

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

**Tableau 15: Répartition des étiologies dans les études observationnelles.**

ETIOLOGIE	Lee WS	Vicky L. Ng	Silverio CE	Yankol Y	Di Giorgio A	Alam S	Zhao P	Notre série
<b>Infectieuse :</b>	<b>54,63%</b>	<b>8%</b>	<b>61,3%</b>	<b>18,2%</b>	<b>2%</b>	<b>16,66%</b>	<b>18,75%</b>	<b>31,25%</b>
HVA	9,27%					10%		18,75%
EBV			25,8%					6,25%
HSV			6,45%					6,25%
Autres	45,36%		29,05	18,2%		6,66%	18,75%	
<b>Toxique :</b>	<b>19,58%</b>	<b>NC</b>	<b>3,22%</b>	<b>31,8%</b>	<b>16%</b>	<b>10%</b>	<b>25%</b>	<b>62,5%</b>
Paracétamol	14,44%				11%		9,37%	31,25%
A.gummifera								25%
Ansérine								6,25%
Autres	5,14%		3,22%	31,8%	5%		15,62%	
<b>Métabolique</b>	<b>22,68%</b>	<b>8%</b>	<b>12,9%</b>	<b>0%</b>	<b>17%</b>	<b>36,66%</b>	<b>6,25%</b>	<b>0%</b>
<b>Autoimmune</b>	<b>3,09%</b>	<b>9%</b>	<b>9,7%</b>	<b>4,6%</b>	<b>18%</b>	<b>6,66%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Vasculaire</b>	<b>0%</b>	<b>NC</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>3,33%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Maligne</b>	<b>0%</b>	<b>NC</b>	<b>12,9%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>16,66%</b>	<b>3,12%</b>	<b>0%</b>
<b>Indéterminée</b>	<b>0%</b>	<b>51%</b>	<b>0%</b>	<b>45,4%</b>	<b>47%</b>	<b>10%</b>	<b>46,87%</b>	<b>6,25%</b>

- Les étiologies de l'IHA sont variables selon le pays et le contexte socio-épidémiologique.
- Les causes indéterminées représentent un pourcentage élevé dans les étiologies de l'IHA qui s'approche de la moitié dans certaines séries comme

les séries de Vicky L. Ng (multinationale) , Yankol Y (Turquie), Di Giorgio A (Italie) et Zhao P (Chine). Ce pourcentage est inférieur dans notre série et n'atteint que 6,25% des étiologies, ce qui est le même cas de la série d' Alam S (Inde) où ce pourcentage s'abaisse pour atteindre 10%. Notons que dans 2 séries, celles de Lee WS (Grande Bretagne) et Silverio CE (Cuba), ce pourcentage est nul prouvant qu'une démarche étiologique bien orientée peut réduire ce pourcentage d'étiologies indéterminées qui reste encore un défi dans plusieurs séries.

- Dans une petite étude menée sur les enfants avec une insuffisance hépatocellulaire aigue de cause indéterminée, 12,5% des enfants avaient des adduits protéiques APAP-CYS positifs suggérant que le paracétamol peut induire une insuffisance hépatocellulaire aigue malgré l'absence d'une histoire d'ingestion excessive du paracétamol [126].
- Les causes infectieuses sont plus représentées dans notre série vue que l'hépatite virale A est endémique dans notre contexte, comme dans plusieurs pays en voie de développement. Dans notre série, ce pourcentage atteint 31,25% des étiologies dominé par l'hépatite A qui représente 18,75 % des causes retrouvées. Dans la série de Lee WS [41], les étiologies infectieuses représentent 54,63% rejoignant nos résultats, avec 10% seulement d'hépatite A. Pour Silverio CE [45], le pourcentage des étiologies infectieuses s'élève encore plus pour atteindre 61,3% avec une domination de l'hépatite à EBV comme cause représentant 25,8%, expliqué par le fait que l'hépatite à EBV sévit de façon endémique dans le Cuba.
- Selon l'OMS, le Maroc est considéré comme un pays de haute endémicité [127] ; une étude prospective de 2009 étudiant la prévalence de l'HVA dans la région de Marrakech chez 150 enfants asymptomatiques, a objectivé une

séroprévalence des anticorps de l'hépatite A de 51% [128]. Une étude de Shah [129] a été entreprise pour caractériser le cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigue liée à l'HVA chez les enfants d'un pays en voie de développement –Pakistan– où l'hépatite A est endémique et produit une morbidité importante. Sur 75 enfants hospitalisés pour IHA, 30 parmi eux étaient dus à l'HVA, soit 40%. Ceci démontre la morbidité et la mortalité qui peuvent accompagner les infections à l'HVA chez les enfants dans un pays en voie de développement malgré les établissements médicaux tertiaires. Le risque de l'HVA et de ses séquelles pourrait probablement être réduit efficacement avec l'amélioration de l'assainissement. Nous insistons donc sur l'intérêt d'une vaccination universelle.

- Dans notre série, les étiologies toxiques constituent 62,5% des étiologies, un pourcentage qui reste le plus élevé des différentes séries retrouvées dans la littérature. Ces causes sont dominées par l'intoxication au paracétamol dans notre série atteignant 31,25% des cas.
- Le pourcentage des HAI, des étiologies métaboliques, vasculaires et malignes est nul dans notre série, contrairement aux séries de la littérature, vu que la démarche étiologique dans notre contexte n'était pas approfondie et visait essentiellement les étiologies les plus fréquentes dans notre contexte socio-épidémiologique.

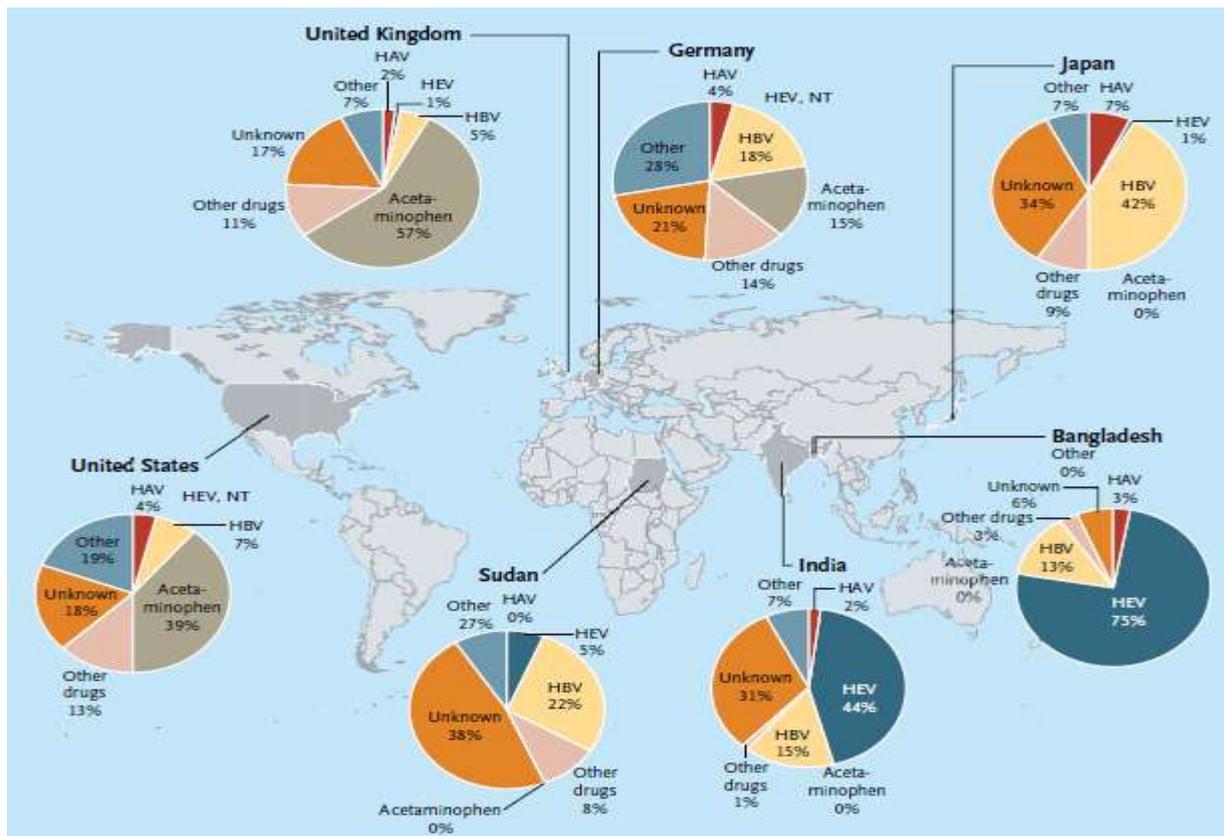


Figure 20: Répartition mondiale des causes de l’IHA [130].

NT = Non testé , HAV = hépatite A, HEV = hépatite E, HBV = hépatite B

# CHAPITRE 5 : COMPLICATIONS

## **I. ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE :**

- La place centrale de l'encéphalopathie hépatique dans la définition de l'insuffisance hépatocellulaire aigue reflète son importance dans la détermination du pronostic, et son développement reflète l'altération critique de la fonction hépatique.
- L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique retrouvé en cas d'altération hépatique dans le cadre de l'IHA avec l'absence de maladie cérébrale préexistante. L'EH se manifeste par des troubles neuropsychiatriques allant de la confusion et la désorientation vers le coma franc [131–133]. Chez les enfants, elle peut être subtile et difficile à évaluer, vu que l'EH peut aller de l'irritabilité et inactivité au coma [134–136].
- Cependant, selon la vitesse à laquelle l'encéphalopathie hépatique se développe, sa présence aura une différente importance pronostique. Ainsi, chez les patients présentant des présentations subaiguës de l'EH, même de bas grade, l'encéphalopathie indique un mauvais pronostic, alors que dans les présentations hyperaiguës, seuls les grades élevés d'encéphalopathie indiqueront un mauvais pronostic [137].
- La pathogenèse de l'encéphalopathie au cours l'insuffisance hépatique aiguë n'est que partiellement comprise; mais il existe des preuves en faveur d'une inflammation locale et systémique et l'augmentation des neurotoxines circulantes, en particulier l'ammoniac [138, 139]. L'ammoniac (NH<sub>3</sub>) joue un rôle important dans le développement de l'EH dans l'IHA. C'est un sous-produit du métabolisme de l'azote, qui est généré dans les entérocytes de l'intestin grêle et du côlon par l'enzyme glutaminase. La glutaminase décompose la glutamine en ammoniac et glutamate, ainsi que des bactéries productrices

d'uréase qui habitent l'intestin. L'ammoniac dérivé de l'intestin entre dans le cycle de l'urée et est converti en urée et excrétée par les reins. L'ammoniac qui contourne le cycle d'urée est métabolisé par la glutamine synthase en glutamine dans les hépatocytes, les myocytes squelettiques et les cellules astrogliales [140]. Bien que l'ammoniac joue un rôle critique dans la pathogenèse de l'EH, les concentrations plasmatiques d'ammoniaque et les manifestations cliniques de l'EH ne sont pas toujours corrélés chez les patients avec EH [141].

- L'encéphalopathie peut être précipitée par une infection et peut survenir chez les patients présentant une hypotension artérielle et vasodilatation [142,143]. Les médiateurs de l'inflammation peuvent déclencher ou aggraver l'encéphalopathie par l'altération de la perméabilité endothéliale du cerveau aux neurotoxines ou par le déclenchement des réponses inflammatoires et altération du flux sanguin cérébral [144].
- En cas d'insuffisance hépatique, la détoxification normale de l'ammoniaque en urée est altérée et les niveaux de circulation de l'ammoniac augmentent. Il y a une relation étroite entre l'hyperammoniémie artérielle élevée et le développement de l'encéphalopathie, avec un plus grand risque d'hypertension intracrânienne quand l'ammoniémie est soutenue aux alentours de 150 à 200  $\mu\text{mol}$  par litre (255 à 340  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) [142,145].
- La vitesse de développement de l'hyperammoniémie au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigüe dépasse les mécanismes osmotiques compensatoires qui se retrouvent inefficaces, contrairement à l'insuffisance hépatique subaiguë ou chronique, dans lesquels ces mécanismes compensatoires fonctionnent et l'hypertension intracrânienne est rare [138,139].

**Tableau 16 : Comparaison de l'évolution de l'EH.**

Série	Vicky L. Ng	Notre série
<b>Grade d'EH à l'admission :</b>		
Grade 0	47%	0%
Grade 1	27%	18,75%
Grade 2	13%	37,5%
Grade 3	8%	31,25%
Grade 4	5%	12,5%
<b>Grade d'EH maximal :</b>		
Grade 0	36%	0%
Grade 1	22%	18,75%
Grade 2	18%	25%
Grade 3	14%	25%
Grade 4	11%	31,25%

- L'étude menée par le PALFSG (Pediatric Acute Liver Failure Study Group) sur un ensemble de 348 patients a rapporté que 55% des enfants ont développé l'EH [5]. Ces résultats se rapprochent des résultats retrouvés par la série Vicky L. Ng [40] sur 769 patients dont 53% avaient une encéphalopathie hépatique initialement.
- Contrairement à ces résultats, tous les patients de notre série avaient une encéphalopathie hépatique à leur admission, mais notons que la population étudiée dans notre cas est plus petite (16 patients) et qu'il s'agit d'une étude réalisée dans un service de réanimation où la présence d'EH était la principale indication de transfert.
- Dans notre série, 56,25 % des patients avaient une EH bas grade (grade 1 et 2) à l'admission, constituant la majeure partie des patients, ce qui est aussi

le cas de la série de Vicky L.Ng [40] où les grades 1 et 2 représentaient 40% des patients.

- L'évolution dans notre série s'est faite dans le sens d'augmentation légère du pourcentage des grades 3 et 4 comme grade maximal, atteignant 56,25% des patients. Le même résultat a été observé dans la série de Vicky L.Ng [40] où les grades 3 et 4 ont atteint 25% des patients comme grade maximal.

## **II. ŒDEME CEREBRAL :**

- L'œdème cérébral complique plus que la moitié des encéphalopathies hépatiques en stade III et IV, il s'agit d'une complication majeure de l'IHA qui peut être responsable d'un syndrome d'hypertension intracrânienne avec risque d'engagement cérébral.
- Les astrocytes sont les cellules les plus abondantes du cerveau et sont sensibles à l'augmentation rapide de l'ammoniac. Comme des quantités élevées de l'ammoniac sont détoxifiées en glutamine dans les astrocytes, une augmentation de la concentration intracellulaire de glutamine en résulte, entraînant à son tour une augmentation de l'osmolarité intracellulaire et générant un stress osmotique, ce qui conduit à un afflux d'eau dans les astrocytes et entraîne un œdème cérébral.
- [140,146].
- En plus du rôle central de l'ammoniac dans la genèse de l'œdème cérébral, certains médiateurs pro-inflammatoires, en particulier des cytokines comme les interleukines IL-1b et IL-6 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), peuvent avoir des effets permissifs ou directs sur le développement de l'EH et de l'œdème cérébral grâce à la modulation de la perméabilité de l'endothélium cérébral aux neurotoxines et à la modification du flux sanguin cérébral

- [147-149]. La survenue d'un œdème cérébral et d'une hypertension intracrânienne (HTIC) est en partie liée à la gravité de l'EH.
- L'hypertension intracrânienne due à un œdème cérébral sévère reste une complication redoutée et est l'une des principales causes de décès dans le monde des enfants atteints d'insuffisance hépatique aiguë. Dans de nombreux centres, l'hypertension intracrânienne n'est observée que dans une minorité des patients. Cependant, parmi les patients chez qui une hypertension intracrânienne se développe, le taux de survie sans transplantation hépatique reste médiocre [137].
- Sur le plan clinique, il doit être suspecté devant une progression rapide de l'EH, une altération des réflexes pupillaires, une hypertension soutenue ou paroxystique.
- Un scanner cérébral retrouvera en cas d'œdème cérébral un effacement de la fissure sylvienne et des citernes de la base, avec une dédifférenciation entre substance grise et blanche.
- Dans notre série, l'œdème cérébral est survenu chez 25% des cas, un pourcentage qui reste non négligeable par rapport aux autres complications de l'IHA.
- Pour Lee WS [41], l'œdème cérébral a été rapporté chez 7 patients, soit 7,21% des cas, dont 3 patients chez qui l'œdème cérébral est survenu après la transplantation hépatique ; un pourcentage qui reste faible par rapport aux résultats de notre série.

### **III. COAGULOPATHIE :**

- La baisse des facteurs I, II, V, VII, IX et X est constante et responsable de l'allongement du temps de Quick. Le facteur VII, à demi-vie courte, diminue massivement dès la phase initiale. La chute du facteur V est spécifique de l'IHA, et sert, de ce fait, de traceur pour l'évolutivité et la gravité de l'atteinte hépatocellulaire [150]. À l'opposé, le facteur VIII, non synthétisé par l'hépatocyte, est habituellement normal voire élevé.
- Le facteur V, le temps de prothrombine et ses différents modes d'expression (secondes, ratio, pourcentages), l'International Normalized Ratio (INR) constituent des marqueurs pronostiques d'intérêt variable selon les équipes et l'étiologie de l'IHA [151–154]. Un rôle prédictif a également été attribué au rapport facteur VIII/facteur V, dont la valeur supérieure à 30 indiquerait une évolution défavorable [150]. Dès la phase initiale, une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) avec consommation des facteurs et fibrinolyse secondaire peut exister [155]. Qu'elle soit exacerbée par un sepsis, un apport exogène de fractions coagulantes activées ou une diminution du taux d'antithrombine III, sa réalité doit être recherchée. Il importe en effet, d'un point de vue pronostique, de distinguer un défaut de synthèse du facteur V d'une excessive consommation. Une diminution plus importante du taux de facteur V comparativement aux autres facteurs synthétisés par le foie est une bonne orientation diagnostique.
- Une atteinte quantitative et qualitative de la fonction plaquettaire est habituelle. Conjointement à la thrombopénie (souvent inférieure à 80 000/mm<sup>3</sup>), il existe un dysfonctionnement plaquettaire, avec anomalies de l'agrégation et de l'adhésivité par chute de l'adénosine diphosphate intracellulaire.

- À l'inverse, l'augmentation des taux sériques du facteur Von Willebrand peut accroître l'adhésivité plaquettaire. Des hémorragies digestives hautes sévères ont été rapportées dans 5 à 30 % des cas d'hépatite fulminante [150, 154]. Les autres sites exposés aux complications hémorragiques sont le nasopharynx, l'arbre bronchique, la sphère génitale, le rein, le rétropéritoine et les points de ponction.
- L'allongement du temps de prothrombine TP / INR est universel chez les enfants atteints d'IHA en raison d'une réduction des facteurs pro et anticoagulants. Malgré ces anomalies biologiques, une hémorragie cliniquement significative n'est observée que chez <5% des patients et <1% ont des saignements intracrâniens spontanés [156].
- Contrairement à ces chiffres, 18,75% des cas de notre série ont présenté des manifestations hémorragiques : purpura et ecchymoses (6,25%), gingivorragie (6,25%), hématomèse (6,25%).
- La coagulopathie est traditionnellement évaluée en mesurant le TP et INR. Or, cette mesure reflète une réduction de la fonction synthétique du foie, mais pas nécessairement le risque de saignement. Il est donc suggéré que des techniques plus récentes comme la thromboélastographie (TEG) peut être supérieure pour évaluer la coagulopathie par rapport au TP / INR [157,158]. Ces nouvelles techniques, cependant, ne sont pas largement disponibles.

- En effet, le profil global de coagulation chez les enfants avec IHA, tel que mesuré par TEG, reflète généralement une hémostasie normale [157]. Cependant, le profil de coagulation peut être dynamique dans l'IHA. Bien que la plupart des individus aient une hémostasie normale malgré un INR prolongé, certains peuvent avoir des manifestations d'un état hypercoagulable (thrombose veineuse portale) ou hypocoagulable (hémorragies actives) [160].

#### **IV. INSUFFISANCE RENALE AIGUE :**

- Comme la plupart des enfants atteints d'IHA étaient en bonne santé avant la présentation, l'insuffisance rénale est le résultat d'une agression rénale aiguë. Plus récemment, il a été recommandé d'utiliser la classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE) afin de mieux évaluer la gravité d'une insuffisance rénale aiguë chez les enfants [161]. La classification pRIFLE utilise une estimation de la clairance de la créatinine plasmatique et / ou la diurèse pour déterminer le risque (Risk), l'atteinte (Injury) et la défaillance (Failure) [162].
- La coexistence d'IRA et d'IHA à l'admission doit faire rechercher la présence d'un médicament ou d'une toxine comme cause précipitante. Une azotémie pré-rénale peut se développer si la restriction hydrique est trop excessive par rapport aux besoins du patient. A l'opposé, une altération aiguë de la fonction rénale après la présentation avec une IHA peut résulter d'une hypotension systémique en rapport avec une septicémie ou une hémorragie [135].

**Tableau 17 : Classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE).**

Stade	Clairance estimée créatinine plasmatique	Diurèse
<b>Risk (risque)</b>	Diminuée de >25%	<0,5ml/kg/h pendant >8 h
<b>Injury (atteinte)</b>	Diminuée de >50%	<0,5ml/kg/h pendant >16 h
<b>Failure (défaillance)</b>	Diminuée de >75% <35/ml/min/1,73m <sup>2</sup>	ou 0,3ml/kg/h pendant 24 h ou anurie pendant >12 h
<b>Loss (perte de fonction)</b>	Stade « Failure » se prolongeant > 4 semaines	
<b>End Stage (Insuffisance rénale chronique)</b>	Stade « Failure » se prolongeant > 3 mois	

- Les étiologies de l'IRA au cours de l'IHA comprennent les éléments suivants:
  - Nécrose tubulaire aigue
  - Toxicité du paracétamol
  - Médicaments néphrotoxiques
  - Infection
  - Hypovolémie
- Le syndrome hépatorénal (SHR) est une complication redoutée qui peut s'associer à l'IHA chez l'enfant, bien qu'il survienne plus fréquemment dans le cadre d'une insuffisance hépatique chronique sur un foie cirrhotique [163]. Le SHR peut progresser rapidement au cours de 2 semaines (SHR type 1) ou plus lentement (SHR type 2) [164]. Le diagnostic est suspecté devant une

altération de la fonction rénale en l'absence de saignement, d'hypotension, de septicémie ou de prise de médicaments néphrotoxiques et en association avec un échec à améliorer la fonction rénale par l'expansion volémique. Le sodium urinaire est généralement faible. La thérapie de remplacement rénal (TRR) avec une hémofiltration veino-veineuse ou une dialyse peut être nécessaire dans certains cas, mais uniquement une transplantation hépatique peut inverser SHR.

- Dans une étude rétrospective utilisant la base de données US ALFSG (United States Acute Liver Failure Study Group) impliquant 1604 patients, une IRA a été observée chez 45% des patients [165]. L'incidence exacte de l'IRA au cours de l'IHA chez l'enfant n'est pas connue. Dans l'étude prospective PALF (Pediatric Acute Liver Failure), près de 10% des patients ont besoin d'un support d'hémofiltration; bien que l'incidence exacte d'IRA ne fût pas spécifiée dans l'article [5]. Dans une analyse impliquant une base de données du système d'information sur la santé pédiatrique couvrant 583 enfants avec IHA, l'IRA a été notée chez 17,5% des enfants, et était associée à une mortalité accrue [166].
- Dans notre série, 5 patients avaient présenté une insuffisance rénale aigue, soit 31,25% des cas, avec une origine toxique retenue comme cause dans tous ces cas. 3 patients parmi les patients présentant une IRA sont décédés.

## **V. TROUBLES METABOLIQUES ET HYDRO ELECTROLYTIQUES :**

- Une attention méticuleuse doit être accordée aux perturbations métaboliques, électrolytiques, et acido-basiques qui sont fréquentes au cours de l'IHA chez l'enfant.
- L'hypoglycémie résulte d'un déséquilibre entre la néoglucogénèse et la glycogénolyse. Cette hypoglycémie peut être masquée par l'encéphalopathie hépatique et peut aggraver les troubles neurologiques dus à l'IHA.
- Bien que certains protocoles de soins intensifs favorisent un contrôle glycémique strict chez les enfants atteints d'IHA, il est nécessaire de se rappeler que ces enfants manquent de réponses homéostatiques appropriées à l'hypoglycémie, créant un risque significatif avec de telles interventions [131, 167].
- Dans notre série, l'hypoglycémie était la complication métabolique était la plus fréquente (62,5%), et a constitué l'un des critères majeurs d'admission des enfants atteints d'IHA en milieu de réanimation.
- Une surveillance fréquente des concentrations sériques d'électrolytes et une correction rapide des anomalies observées est recommandée.
- L'hyponatrémie doit être évitée, car elle peut exacerber l'œdème cérébral. Il s'agit la plupart du temps d'une hyponatrémie de dilution, et la restriction hydrique est généralement suffisante
- Une hypokaliémie peut survenir secondairement à une dilution par surcharge volumique, ascite ou perte rénale.

- La phosphorémie doit être surveillée de près et corrigée, car une hypophosphatémie peut être profonde au cours de l'IHA chez l'enfant [168].
- L'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont fréquemment observées et doivent être corrigées.
- Dans notre série, les troubles hydro électrolytiques ont été dominées par l'hyponatrémie (25%) et l'hyperkaliémie (12,5%).
- Les troubles acido-basiques au cours de l'IHA chez l'enfant peuvent se manifester par une alcalose respiratoire due à l'hyperventilation, une acidose respiratoire due à une insuffisance respiratoire aigüe, une alcalose métabolique par hypokaliémie, ou une acidose métabolique suite à la nécrose hépatique, au choc ou par augmentation du métabolisme anaérobique [135]. Cette acidose métabolique, indice pronostique défavorable, touche 30 % des patients développant une insuffisance hépatique grave liée au paracétamol et 10 % des autres étiologies [150].

## VI. INFECTIONS SECONDAIRES ET SIRS :

- Le foie remplit de multiples fonctions immunitaires. Les enfants atteints d'IHA sont sensibles aux infections secondaires vu leur dysfonctionnement immunitaire multifactoriel [169,170].
- Les signes d'infection peuvent être subtils comme la tachycardie, l'hémorragie digestive, l'oligurie ou l'altération de la conscience. La fièvre peut ne pas être présente [135].
- Le risque d'infection est d'autant plus élevé que le patient présente des dispositifs invasifs afin de le monitorer (cathéter veineux central, cathéter artériel, sonde urinaire, sonde d'intubation orotrachéale, etc.). Au début de la maladie, ce sont les Gram positifs qui sont les plus fréquents, puis secondairement les Gram négatifs. Les infections à levure sont également fréquentes. On retrouve le *Candida albicans* et non *albicans* (*C. glabrata* ou *C. krusei*) et l'*aspergillus* [7].
- Les infections bactériennes sont observées chez 10% à 80% des patients adultes atteints d'IHA. Les complications liées aux infections sont responsables de 10% à 37% de la mortalité chez les patients adultes avec IHA [171,172].
- Dans notre série, les infections bactériennes secondaires avaient touché 12,5% des patients, ce qui rejoint le résultat retrouvé dans l'étude sus citée.
- Dans une étude cohorte rétrospective portant sur 1551 adultes atteints d'IHA de l'US ALFSG, il y avait une augmentation de la mortalité chez les patients dont l'IHA n'était pas d'origine toxique due au paracétamol, et dont l'évolution était marquée par la survenue d'infections secondaires [173].
- Il y a un manque de données rétrospectives ou prospectives délimitant les complications liées à l'infection dans l'IHA chez l'enfant.

- Dans une étude rétrospective du Kings College portant sur 887 patients adultes atteints d'IHA, un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) a été observé chez 56,8% des patients [171]. Il y avait une corrélation directe entre la mortalité et la présence du SIRS. Il y avait également une forte association entre la présence des critères du SIRS et l'aggravation de l'encéphalopathie.
- Dans une étude prospective chez l'adulte portant sur 96 patients avec IHA, l'encéphalopathie a progressé chez 80% des patients infectés. L'encéphalopathie a progressé chez 50% des patients avec 2 ou 3 critères du SIRS versus 25% chez les patients sans SIRS [174].
- Il n'y a pas de données suffisantes concernant le SIRS dans l'IHA chez l'enfant.
- Un monitoring et surveillance étroits de l'infection par les hémocultures, ECBU, ainsi que la radiographie thoracique s'avère primordial.

## **VII. DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE :**

- Elle peut être d'origine infectieuse ou hémodynamique. La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au cours des hépatites fulminantes n'est pas exceptionnelle à un stade avancé de l'hépatite fulminante (jusqu'à 30 % des cas) [175].
- Les enfants en IHA développent fréquemment une hypoxémie d'intensité variable et de mécanisme complexe conduisant au syndrome hépatopulmonaire [176]. Ainsi, Trewby et Al rapportent, chez 37 % des patients en hépatite fulminante, des signes cliniques et radiographiques d'œdème pulmonaire [177].
- La survenue préférentielle de ce désordre chez les patients en encéphalopathie stade 4 et l'absence d'élévation de la PPC suggèrent, par analogie avec l'œdème cérébral, une cause toxique avec altération de la membrane alvéolo-capillaire. Des phénomènes de vasodilatation intrapulmonaire, des microthromboses plaquettaires, contribuent à la survenue de cette hypoxémie. En fait, l'apparition de multiples shunts artérioveineux pulmonaires semble l'hypothèse étiopathogénique la plus séduisante.
- Une hypovolémie peut être présente à l'admission, cependant, une expansion volémique doit être surveillée attentivement en raison du risque de surcharge volumique, surtout en cas d'insuffisance rénale associée. L'œdème pulmonaire est une complication sous-estimée de l'IHA, qui peut être liée au développement de d'un œdème pulmonaire neurogène associé à une surcharge liquidienne (syndrome d'hormone antidiurétique inappropriée, hyperaldostéronisme). De plus, la discordance ventilation-perfusion (par perte du mécanisme d'hypoxie vasoconstrictive due à la circulation de substances vasodilatrices) se produit et entraîne la survenue d'une

hypoxémie réfractaire [178].

- Dans notre série, aucun cas de SDRA n'a été rapporté.

## **VIII. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :**

- Le dysfonctionnement circulatoire et l'hypotension sont fréquents chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et sont souvent d'origine multifactorielle. Une hypovolémie peut être observée initialement en raison d'un faible apport d'eau, de pertes hydriques importantes par vomissements, voire par le développement de la vasodilatation, conduisant à une condition compatible principalement avec un choc hypovolémique [8].
- Un syndrome hyperkinétique peut se voir chez les patients présentant une IHA sévère. Celui-ci associe un débit cardiaque élevé, des résistances vasculaires systémiques diminuées et une tachycardie. Ceci résulte d'une vasodilatation artériolaire splanchnique et systémique, secondaire à une libération importante de cytokines. L'hypotension artérielle, réfractaire au remplissage vasculaire, justifie l'utilisation d'agent vasopresseur. La noradrénaline est l'agent de première ligne.
- Dans notre série, la noradrénaline a été utilisée chez les 5 patients (31,25 %) qui ont présenté une hypotension réfractaire au remplissage.
- La non-réponse au remplissage et au vasopresseur peut traduire également une insuffisance surrénalienne, fréquente au cours des insuffisances hépatiques sévères. L'insuffisance surrénalienne relative peut être présente chez les patients présentant une instabilité cardiovasculaire et est associée à une mortalité accrue, cependant, l'amélioration de la survie par un apport des glucocorticoïdes n'est pas claire [179].
- L'échographie cardiaque, le monitoring par une sonde de Swan-Ganz permet de guider le remplissage vasculaire et les drogues inotropes positives [7].

- La fonction myocardique doit être évaluée par échocardiographie transthoracique ETT, car une hépatite hypoxique peut résulter d'une insuffisance cardiaque. L'ETT permet également d'évaluer les pressions pulmonaires, la contractilité et les pressions de remplissage du ventricule gauche [52].
- Dans notre série, l'instabilité hémodynamique est survenue chez 31,25% des patients, et a été l'une des principales causes du décès.

### **IX. DEFAILLANCE MULTIVISCERALE :**

- Le syndrome de défaillance multiviscérale avec hyperdébit cardiaque, vasodilatation, SDRA et insuffisance rénale, est une évolution non exceptionnelle de l'IHA chez l'enfant.
- Il représente 20 % de l'ensemble des pathologies ayant fait récuser la transplantation hépatique. Différentes hypothèses pathogéniques sont évoquées : altération de l'endothélium capillaire avec activation plaquettaire, relargage circulatoire de thromboxane A2, ou troubles de l'épuration hépatocytaire de médiateurs vasoactifs.
- Dans notre série, cette complication est survenue chez 18,75% des patients.

# CHAPITRE 6 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- Une étroite collaboration entre soins intensifs, pédiatrie, gastro-entérologie / hépatologie, neurologie, neurochirurgie, néphrologie, et chirurgie viscérale offrira à l'enfant atteint d'IHA les meilleures occasions de survivre.
- La prise en charge thérapeutique des enfants avec IHA doit suivre plusieurs chemins parallèles:
  - Monitoring et prise en charge des défaillances d'organes.
  - Identification et traitement des complications.
  - Elaboration d'une stratégie étiologique adaptée à l'âge afin de démarrer le traitement étiologique le plutôt possible.
  - Indication de la transplantation hépatique.

## **I. MONITORAGE ET MISE EN CONDITION :**

- L'admission dans un environnement infirmier hautement qualifié qui, dans la plupart des cas, sera une unité de soins intensifs, fait parti de l'optimisation de la prise en charge des enfants atteints d'IHA. Ce milieu devra assurer un environnement calme en évitant des stimulations inutiles par les visiteurs, la télévision ou par le personnel d'hôpital, qui pourront aggraver l'encéphalopathie et augmenter la pression intracrânienne [135].
- Les patients atteints d'EH peuvent devenir agités. Pour assurer la sécurité du patient, un rembourrage doit être placé sur les rails latéraux du lit et plus d'un aide-soignant doit être au chevet du lit pour toute intervention. La contention du patient est requise dans certaines circonstances.
- Un monitoring cardiorespiratoire par scope ne doit pas servir de substitut à une évaluation clinique soigneuse et fréquente du patient par une infirmière ou un clinicien expérimenté. Les entrées et sorties hydriques doivent être strictement surveillés.
- Les soignants doivent examiner attentivement l'enfant plusieurs fois pendant

la journée et la nuit à la recherche d'un changement d'état mental ou d'apparition d'EH, polypnée, tachycardie, bradycardie ou modifications de la pression artérielle qui pourrait être des signes d'infection, d'aggravation de l'œdème cérébral ou de déséquilibre électrolytique.

- La mise en place des cathéters artériels et veineux centraux doit être réservée aux patients qui présentent des signes de la détérioration clinique avec instabilité hémodynamique et/ou respiratoire et/ou neurologique.
- Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'un monitoring standard, avec mise en place de cathéters artériels et veineux chez 81,25% et surveillance étroite du bilan hydrique chez tous les patients.

## **II. TRANSPORT AU CENTRE TERTIAIRE ET ADMISSION EN USI**

### **PEDIATRIQUE :**

- L'IHA chez l'enfant est l'une des urgences médicales les plus difficiles en raison de l'implication de nombreux organes dans sa physiopathologie, la détérioration neurologique potentiellement rapide et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.
- Le transfert précoce vers un centre de transplantation hépatique pédiatrique est d'une importance capitale [131,159]. Un transfert avant le développement de l'encéphalopathie clinique est associé à un meilleur pronostic [3].
- Les enfants atteints d'IHA qui présentent une instabilité neurologique ou une aggravation de la coagulopathie doivent être transportés dans un milieu hospitalier tertiaire où les examens biologiques peuvent être réalisés fréquemment, et où une surveillance clinique stricte peut être effectuée ce qui est le cas souvent des unités de soins intensifs pédiatriques, vu que ces enfants peuvent décompenser l'IHA rapidement.

- L'USI joue un rôle central dans la prise en charge des patients atteints d'IHA en fournissant une prise en charge des défaillances d'organes tout en laissant le temps suffisant pour une régénération hépatique ainsi que l'optimisation de l'état clinique si une transplantation hépatique est finalement nécessaire.
- Selon le groupe US ALFSG, le taux de mortalité chez les patients adultes avec IHA a diminué, et l'amélioration est en partie secondaire aux progrès de la médecine des soins intensifs et des stratégies de gestion [180]. Ces stratégies devraient également être utilisées pour améliorer les résultats des enfants atteints d'IHA.
- Un algorithme général pour la prise en charge des enfants répondant aux critères de définition d'IHA dans l'étude PALFSG est représenté ci-dessous :

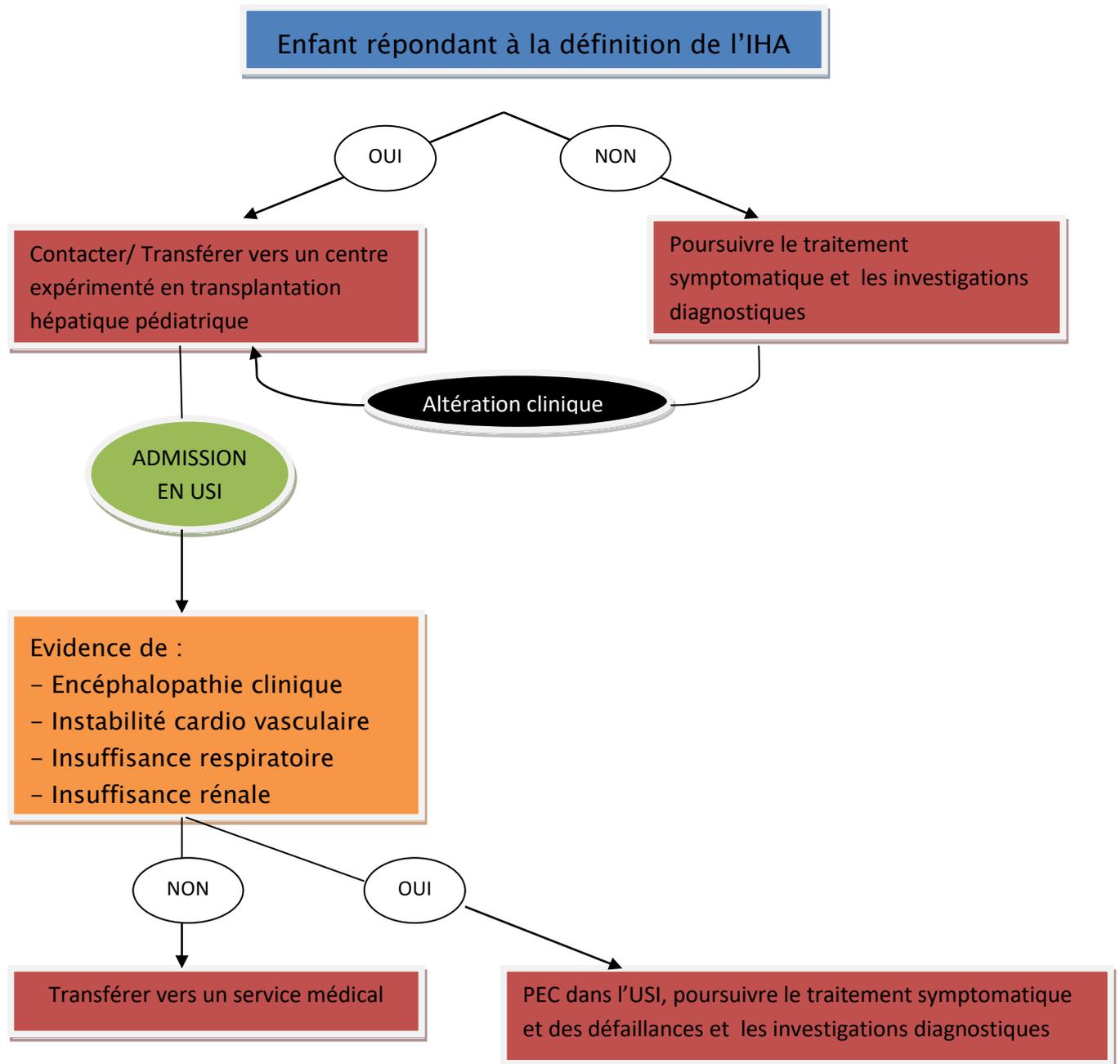


Figure 21 : Algorithme de PEC des patients répondant aux critères d'IHA [55].

### **III. SUPPORT NEUROLOGIQUE :**

- Les objectifs du support neurologique sont :
  - Maintien d'une bonne perfusion cérébrale
  - Contrôle de l'ammoniémie et son métabolisme cérébral
  - Prévention de l'infection

#### **A. Prise en charge générale et de l'EH :**

- La reconnaissance précoce et la gestion appropriée des enfants atteints d'encéphalopathie hépatique sont d'une importance capitale, et permettront de réduire la mortalité et la morbidité associées à l'œdème cérébral et l'HTIC.
- L'intubation endotrachéale est recommandée pour la protection des voies respiratoires avec une ventilation contrôlée dans les grades avancés de l'EH.
- La tête du patient doit être maintenue en position médiane demi-assise (tête de lit élevée de 20° à 30°) pour optimiser le retour veineux jugulaire et améliorer le drainage du LCR.
- La fièvre et les frissons devraient être traités agressivement, car ceux-ci peuvent exacerber l'HTIC.
- Une attention méticuleuse doit être accordée au maintien d'une bonne oxygénation, avec ventilation et pression artérielle optimales.
- Compte tenu de la corrélation potentielle entre l'ammoniémie, l'encéphalopathie hépatique et hypertension intracrânienne [141], on pourrait supposer que les stratégies de réduction de l'ammoniac peuvent être un moyen efficace de traiter l'encéphalopathie hépatique; cependant, il y a des preuves insuffisantes pour soutenir l'utilisation du lactulose ou d'autres antibiotiques non résorbables (rifxaximine, néomycine) pour traiter l'EH chez les enfants atteints d'IHA [131,167].

- La lactulose permet le maintien d'un transit régulier (par effet osmotique après transformation par la flore colique en acide organique), et donc induira une diminution de la résorption protéique et une amélioration de l'encéphalopathie hépatique. Des doses de 0,5 ml/kg par dose pouvant aller à 30 ml/dose sont recommandées, un ajustement entre ces doses est nécessaire afin de produire entre 2 et 4 selles par jour [181]. Dans notre série, il été utilisé chez 75% des patients.
- La décontamination digestive a peu d'effets démontrés dans la littérature, et le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité reste élevé en cas d'utilisation de la néomycine.
- Dans le cadre du contrôle de l'ammoniémie, une réduction de l'apport protidique est nécessaire, ces apports ne doivent pas dépasser 1 mg/Kg.

## **B. Prise en charge de l'HTIC et l'œdème cérébral :**

### **1. Monitoring de la PIC :**

- Le monitoring de la PIC est controversé dans la prise en charge des patients atteints d'IHA. Il y a des données insuffisantes pour recommander l'utilisation de la surveillance PIC chez ces enfants.
- L'objectif dans la gestion de l'œdème cérébral et l'HTIC est d'obtenir une amélioration voire une stabilité clinique de l'état neurologique, de maintenir une PIC <20 mm Hg tout en maintenant une pression de perfusion cérébrale (PPC) adéquate [182]. Il est recommandé de maintenir une PCC > 50 mmHg pour les enfants < 4 ans, > 55 mmHg pour les enfants entre 4 et 10 ans, et > 60 mmHg pour les enfants > 10 ans [183].
- Une surveillance clinique étroite est fortement recommandée chez les enfants atteints d'EH. Cette surveillance peut devenir difficile surtout une fois que les patients progressent aux grades 3 et 4 de l'EH.

- Une étude multicentrique sur 332 patients adultes de 24 centres a rapporté une survie similaire à 30 jours entre patients avec et sans surveillance PIC (85% vs 85%) [184]. L'USALFSG n'a rapporté aucune amélioration globale de la mortalité à 21 jours après surveillance de la PIC. L'étude, cependant, a montré une mortalité accrue à 21 jours chez les patients non-APAP avec IHA qui ont bénéficié d'une surveillance de la PIC [142].
- Bien qu'il n'y ait pas de données pour démontrer les avantages de la surveillance du PIC, cette dernière comporte sans aucun doute un risque de saignement intracrânien accentué par la coagulopathie observée chez les patients atteints d'IHA. L'utilisation des cathéters périduraux a été associée avec le moins de risque de complications hémorragiques (3,1%); alors que les cathéters sous-duraux et étaient associés à 18% de complications hémorragiques [185]. Une hémorragie fatale est survenue chez 5% des patients.
- Un monitoring non invasif par le doppler transcrânien permet une surveillance du flux artériel cérébral, il est utilisé de nos jours comme outil pour identifier l'hypertension intracrânienne [186]. Dans une étude rétrospective portant sur 16 patients adultes atteints d'IHA, les résultats du doppler transcrânien se sont avérés utiles pour prédire les changements dynamiques de la PIC [186].
- Dans notre série, le DTC était le seul moyen de surveillance de la PIC et a permis la surveillance d'aggravation d'HTIC chez les patients présentant un œdème cérébral sur le scanner cérébral.

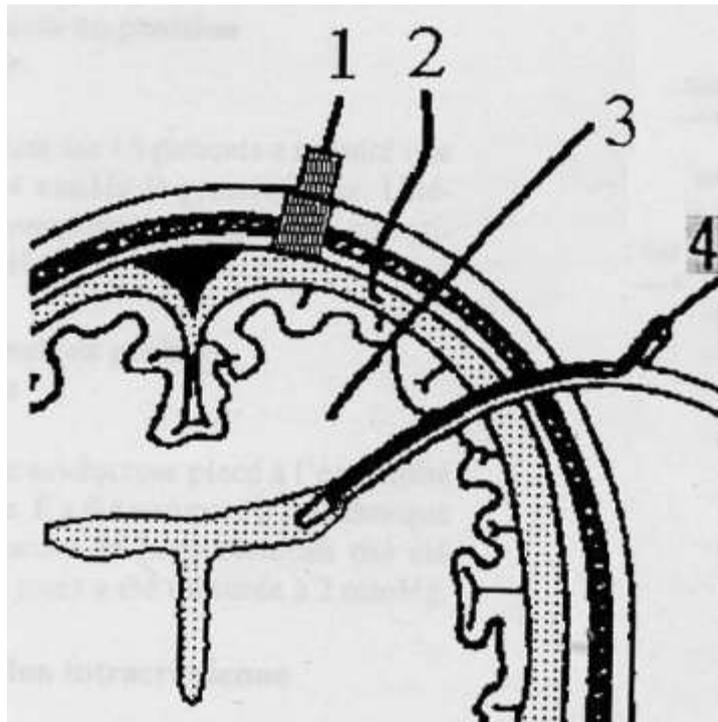


Figure 22 : Techniques de mesure de la PIC [4]

1 : capteurs extraduraux 2 : capteurs sous duraux

3 : voie intra parenchymateuse 4 : voie ventriculaire

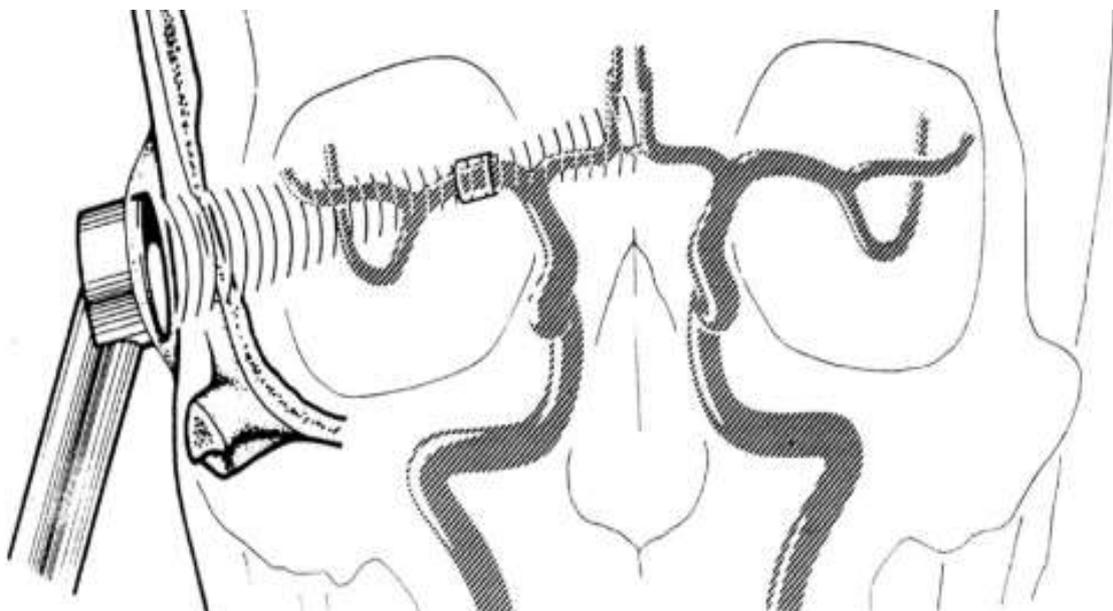


Figure 23: Position de la sonde de Doppler.

L'axe de la sonde est dans l'axe de l'artère cérébrale moyenne (ACM) [4].

## 2. Osmothérapie :

- L'administration d'agents osmotiques (sérum salé hypertonique et mannitol) est l'une des principales thérapies pour réduire l'œdème cérébral et ainsi abaisser la PIC [132].

### a. Sérum salé hypertonique :

- Le sérum salé hypertonique (3% -30%) diminue la PIC par plusieurs mécanismes. Il diminue la teneur en eau du cerveau grâce à son effet osmotique. Il améliore également le flux sanguin cérébral, qui à son tour provoque une vasoconstriction et diminue la PIC. Il stabilise le volume des cellules endothéliales cérébrales, ce qui améliore également la circulation cérébrale [187].
- Le SSH confère les avantages d'une osmolarité sérique accrue sans pour autant avoir les effets secondaires hémodynamiques associés observés avec le mannitol. Il a été étudié comme agent prophylactique pour prévenir le développement de l'HTIC chez les patients adultes atteints d'IHA.
- Les complications du SSH comprennent les hémorragies, la thrombose veineuse, l'acidose métabolique hyperchlorémique et l'aggravation de la coagulopathie [188- 192].
- Dans une étude menée par le Kings College, 30 patients adultes atteints d'IHA compliquée d'encéphalopathie de grade III et IV ont été randomisés pour recevoir du SSH 30% ou des soins standards. La natrémie cible se situait entre 145 et 150 mmol/L. Les patients qui ont reçu le SSH avaient diminué la PIC dans les premières 24 heures par rapport au groupe de contrôle ( $P < 0,003$ ). L'incidence de PIC  $> 25$  mm Hg était significativement plus faible dans le groupe ayant reçu le SSH ( $P < 0,04$ ). L'étude, cependant, n'a pas montré d'amélioration de la survie chez les patients traités par SSH [192]. Il

peut sembler raisonnable de maintenir la natrémie entre 145 mmol/L et 150 mmol/l chez les enfants atteints d'IHA avec HTIC, car le SSH est désormais recommandé dans le traitement des HTIC chez les enfants présentant des lésions cérébrales traumatiques [189,193].

- Dans notre série, l'utilisation du SSH a été réalisée chez 2 patients (12,5%), et ce, après échec d'une osmothérapie basée sur le mannitol seulement.

**b. Mannitol :**

- Le mannitol est un agent hyperosmolaire couramment utilisé en première intention pour traiter une HTIC accrue chez les patients adultes atteints d'IHA [131, 167].
- L'effet principal du mannitol se manifeste par une augmentation de l'osmolalité sérique entraînant un mouvement de l'eau vers l'extérieur du parenchyme cérébral. Le mannitol diminue également la viscosité du sang, qui à son tour provoque une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin cérébral et donc de la PIC.
- Les recommandations actuelles proposent des doses de 0,5 à 1 g/kg/dose [131,167]. Il doit être administré pour traiter une HTIC, l'administration prophylactique de mannitol n'est pas recommandée. De plus, il n'est généralement pas recommandé d'utiliser le mannitol en cas d'hypovolémie, d'insuffisance rénale ou d'osmolalité sérique > 320 mOsm/L [131,167]. La grande majorité des informations concernant l'utilisation du mannitol provient de patients adultes atteints d'IHA. Il n'y a pas des essais contrôlés publiés concernant l'utilisation du mannitol dans l'IHA chez l'enfant.
- Dans notre série, 25% des patients ont bénéficié d'une administration du mannitol dans un but curatif d'HTIC.

### 3. Hypothermie :

- L'hyperthermie est associée au développement de l'HTIC [194,195].
- L'hypothermie thérapeutique (32-35 °C) a été utilisée pour réduire la PIC chez les patients adultes atteints d'IHA. L'hypothermie réduit le métabolisme cérébral, l'inflammation systémique et neuronale, l'ammoniac, tout en améliorant simultanément le débit sanguin cérébral et donc l'hémodynamique cérébrale [196,197].
- Cependant, l'hypothermie thérapeutique est associée à des effets secondaires tels que la coagulopathie, le trouble de rythme, le risque accru d'infection, les troubles électrolytiques, l'hyperglycémie et théoriquement la diminution de la régénération hépatique [196,197].
- Jalan et al [198] ont rapporté que 13 sur 14 patients adultes atteints d'IHA ont réussi la transition vers une transplantation hépatique après hypothermie. Cependant, deux études récentes ont remis en question le bénéfice de l'hypothermie thérapeutique dans la prise en charge des adultes atteints d'IHA.
- Une étude rétrospective multicentrique de l'US ALFSG impliquant 97 patients n'a trouvé aucune différence dans la mortalité après 21 jours et la survie sans greffe entre les patients qui ont bénéficié de l'hypothermie thérapeutique et ceux qui ne l'ont pas fait [199].
- Il n'y a pas données chez les enfants atteints d'IHA pour soutenir l'utilisation de l'hypothermie. Pour le moment, la normothermie active (36-37°C) peut offrir le meilleur rapport bénéfice / risque pour les patients.
- Dans notre série, l'hypothermie thérapeutique n'a été utilisée chez aucun patient.

#### 4. Contrôle des crises convulsives :

- L'activité épileptique chez les patients atteints d'IHA peut augmenter les besoins cérébraux en oxygène et aggrave l'œdème cérébral [200].
- En l'absence d'une télémétrie continue, la fréquence réelle des crises chez les enfants atteints d'IHA peut être sous-estimée.
- Hussain et al [64] ont rapporté leur étude pédiatrique rétrospective monocentrique examinant le rôle de l'EEG dans la gestion de l'IHA chez les enfants. Des anomalies de l'EEG ont été observées chez 59% des patients. Les anomalies les plus courantes étaient le ralentissement du tracé et les décharges épileptiformes. Des crises convulsives cliniques ont été observées chez 10% des patients, alors que les crises convulsives infracliniques ont été observées chez 5% des patients. Il n'y avait pas d'association entre EEG et l'imagerie par TDM ou IRM. Il y avait une mortalité accrue chez les patients présentant des EEG montrant un ralentissement modéré à sévère, décharge épileptiforme et crise électrographique.
- Un EEG continu doit être envisagé comme outil de dépistage de l'activité épileptoïde en particulier pour les patients atteints d'encéphalopathie de grade III ou IV [200].
- La phénytoïne prophylactique a été utilisée pour supprimer l'activité épileptique infraclinique chez les patients adultes atteints d'IHA [200,201]. Aucun avantage manifeste n'a été remarqué dans la prévention de l'œdème cérébral ou l'amélioration de la survie.
- Il n'y a pas de données pédiatriques pour soutenir l'utilisation de médicaments antiépileptiques prophylactiques dans la prise en charge des enfants atteints d'IHA.
- Dans notre série, 4 patients ont présenté des crises convulsives, soit 25 %

des cas, ils avaient bénéficié d'une injection de diazépam (valium) à la dose de 0,5 mg/kg.

#### **5. Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire :**

- La sédation et l'analgésie sont des éléments de soins importants chez tous les enfants dans l'USI. La douleur peut résulter de de nombreuses procédures diagnostiques et thérapeutiques et peuvent contribuer à l'HTIC.
- Aux stades avancés de l'EH, l'agitation psychomotrice peut augmenter également la PIC [202]. La sédation des enfants atteints d'IHA agités mais non intubés doit être soigneusement considérée en tenant compte du potentiel bénéfice de la réduction de l'agitation avec des anxiolytiques par rapport au risque de falsification de l'examen neurologique et d'exacerbation de l'encéphalopathie. Il n'y a pas suffisamment de données pour recommander les agents standards pour la sédation et l'analgésie chez les enfants atteints d'IHA, mais les agents à courte durée d'action sont préférés.
- Les benzodiazépines et le propofol peuvent aggraver l'EH en augmentant la neurotransmission de l'acide gamma-amino-butérique [203]. De plus, les benzodiazépines peuvent avoir un effet sédatif prolongé dans le cadre d'une insuffisance hépato cellulaire et devrait être évité. Le temps de récupération du propofol est beaucoup plus court et peut offrir une certaine protection neurologique en diminuant le débit sanguin cérébral et la PIC [204]. On devrait considérer l'utilisation du propofol chez les enfants atteints d'IHA à doses limitées, chez les enfants plus âgés sans maladie mitochondriale et pendant une durée relativement courte.
- L'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes peut réduire les doses d'agents anesthésiques nécessaires permettant ainsi une meilleure stabilité cardiovasculaire. Les agents à demi-vie plus courte, tels que le fentanyl ou le

réfentanil sont préférés [131]. L'élimination du réfentanil est inchangée chez les patients atteints d'une hépatopathie sévère. La dexmédétomidine a un effet sédatif et analgésique avec une demi-vie relativement courte; cependant, il est principalement métabolisé dans le foie. L'ajustement des doses est donc indiqué en cas d'utilisation chez les patients atteints d'IHA [205].

- Dans notre série, l'entretien de la sédation était basé sur l'association de midazolam et fentanyl chez tous les patients intubés.
- Si un blocage neuromusculaire est indiqué, le vécuronium et le rocuronium doivent être évités car ils subissent un métabolisme essentiellement hépatique. L'atracurium et le cisatracurium sont les agents préférés chez les enfants avec IHA vu qu'ils subissent l'élimination d'Hofmann et l'hydrolyse des esters, et ont une durée d'action similaire à celle des patients ayant une fonction hépatique normale [206].
- Dans notre série, le rocuronium était le seul curarisant utilisé vu le manque de disponibilité d'autres curarisants dans notre structure.

#### **IV.SUPPORT HEMODYNAMIQUE :**

- L'IHA est associée à des niveaux élevés de cytokines entraînant une insuffisance circulatoire hyperdynamique. De plus, l'instabilité hémodynamique chez les enfants atteints d'IHA peut être en rapport avec une hypovolémie par manque d'apport ou par élévation des pertes en rapport avec les vomissements.
- En général, les enfants atteints d'IHA développeront une vasodilatation périphérique entraînant une hypotension artérielle. Comme pour tous les autres patients présentant un compromis hémodynamique, le maintien d'un volume intravasculaire adéquat doit être le premier souci dans la gestion. Le remplissage doit se faire avec prudence, tout en auscultant les patients régulièrement, en raison du risque vital lié au développement d'un œdème aigu du poumon, ou l'aggravation d'un œdème cérébral. Une restauration volémique précoce et adéquate permettra une amélioration de la perfusion cérébrale et des différents organes, mais aussi une meilleure oxygénation. Une fois cet objectif atteint, si le patient continue d'être hypotendu par rapport aux normes de son âge, des drogues vasoconstrictrices doivent être initiées.
- Bien que la littérature fait la promotion de la norépinéphrine comme agent préféré en cas d'IHA chez l'adulte [131,167,207], il n'y a pas de données pédiatriques pour appuyer cette recommandation.
- Malgré le manque de données spécifiques pédiatriques, l'utilisation de noradrénaline chez les enfants atteints d'IHA avec insuffisance circulatoire hyperdynamique semblent être un choix logique [131,167].

- Dans notre série, la noradrénaline était la drogue de choix pour remédier à l'hypotension réfractaire au remplissage adéquat. Elle a été utilisée chez 43.75% des patients, avec une dose moyenne de 1,08  $\mu$ /Kg/min.
- L'ETT doit servir de moyen de surveillance au cours des épisodes d'instabilité, elle permet d'évaluer le débit cardiaque, les pressions pulmonaires, la contractilité et les pressions de remplissage du ventricule gauche [4].

## **V. SUPPORT VENTILATOIRE :**

- Les enfants atteints d'IHA peuvent nécessiter une intubation endotrachéale afin de protéger les voies aériennes pour les indications suivantes :
  - Une encéphalopathie hépatique
  - Une détresse respiratoire secondaire à une septicémie, une surcharge volumique, une hémorragie pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- Il n'y a pas d'essais pédiatriques portant sur la meilleure approche de la ventilation mécanique chez les enfants atteints d'IHA.
- Les stratégies de ventilation mécanique pour les enfants atteints d'IHA doivent équilibrer le risque de pneumopathie acquise sous ventilateur dans le cadre du SDRA versus la neuroprotection nécessaire dans le cadre de gestion de la pression intracrânienne.
- L'extrapolation des objectifs gazométriques pour les patients souffrant d'une HTIC est en faveur d'un maintien de la normocapnie tout en évitant une hypoxémie [175].
- L'hyperventilation peut être utilisée pour gérer l'apparition aiguë des signes en faveur d'HTIC, cependant, une hyperventilation soutenue doit être évitée.
- Les recommandations de la PALICC (Pediatric Acute Lung Injury Consensus

Conference) à propos des stratégies de ventilation dans le cas d'un SDRA pédiatrique sont en faveur d'une ventilation protectrice avec des volumes courants faibles (5-8 mL/kg) et une pression expiratoire positive (PEP) élevée afin de maintenir une oxygénation normale et une bonne réponse hémodynamique [208].

- Bien que l'hypercapnie permissive et l'hypoxémie soient généralement acceptées dans la gestion du SDRA, ces recommandations ne s'appliquent pas aux patients présentant une HTIC [104, 209].
- Dans notre série, 43,75 % des patients ont été intubés au cours de leur hospitalisation, avec comme indication une aggravation de l'EH. Aucun patient parmi ces patients n'a été extubé au cours de son hospitalisation.
- Une étude menée sur 348 patients par la PALFSG avait objectivé un besoin de support ventilatoire chez 41,66% des patients ce qui rejoint les résultats retrouvés dans notre série.

## **VI.SUPPORT HEMATOLOGIQUE :**

- L'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) recommande d'éviter la transfusion prophylactique de plasma frais congelé (PFC) chez les patients atteints d'IHA afin de corriger le TP / INR [167]. Elle recommande plutôt une transfusion plasmatique avant les procédures invasives ou dans le cadre d'un saignement actif. Cependant, il existe une variation d'un centre à l'autre aux États-Unis par rapport à l'utilisation de plasma pour corriger un  $INR > 7$  à  $10$  sans signes hémorragiques manifestes [167].
- Le facteur VIIa recombinant peut être utile pour faciliter les procédures invasives en particulier dans le cadre d'une insuffisance rénale associée ou en cas de risque de surcharge volumique [210]. Cependant, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation du facteur VIIa recombinant vu le risque de thromboses veineuses associé [211].
- Les transfusions plaquettaires ne sont généralement pas indiquées pour un taux de plaquettes  $> 50\ 000 / \text{mm}^3$ . Il est suggéré que les patients peuvent avoir besoin de transfusions de plaquettes si ce taux est  $< 10\ 000 / \text{mm}^3$  ou s'il existe un saignement actif avec une numération plaquettaire  $< 50\ 000$  [131,167].
- L'utilisation d'une stratégie de transfusion sanguine restrictive avec un seuil d'hémoglobine pour la transfusion de  $7 \text{ g/dL}$  et une cible d'hémoglobine post-transfusionnelle de  $7$  à  $9 \text{ g/dL}$  a montré une amélioration de la survie et une réduction du risque de re-saignements et complications chez les patients présentant des hémorragies digestives supérieures [212].

- Dans notre série, les besoins transfusionnels étaient peu élevés : 6,25% des patients avaient bénéficié d'une transfusion par des CG, et 18,75% d'une transfusion par PFC.
- Contrairement à notre étude, l'étude menée par le PALFSG sur 348 enfants atteints d'IHA avait objectivé des chiffres beaucoup plus élevés atteignant 42% pour la transfusion des CG et 63% pour la transfusion des PFC.

## **VII. SUPPORT RENAL :**

- Les thérapies utilisées dans la prise en charge de l'IRA chez les enfants atteints d'IHA devrait se concentrer sur la réduction d'aggravation des lésions rénales en minimisant l'utilisation des produits de contraste intraveineux ou les médicaments néphrotoxiques, en évitant la polyurie, et en stimulant la récupération rénale par une restauration efficace du volume intra-vasculaire approprié et un maintien d'une bonne pression de perfusion rénale [131,167,213,214]
- Un test de remplissage est recommandé initialement devant la suspicion d'une hyperazotémie pré-rénale, mais l'administration excédée de liquide peut être préjudiciable dans le cadre de l'IHA.
- Les données sont insuffisantes pour recommander des critères spécifiques afin de démarrer ou interrompre la thérapie de remplacement rénal (TRR) chez les enfants atteints d'IHA. La décision de démarrer la TRR doit reposer sur le degré de dysfonctionnement rénal, l'équilibre hydrique global, la présence ou non des troubles électrolytiques ou métaboliques. La TRR peut prévenir l'aggravation de l'acidose, la surcharge volémique, mais aussi de contrôler l'hyperammoniémie.
- Les formes continues d'hémofiltration ou de dialyse sont préférables à l'hémodialyse intermittente en raison de l'instabilité hémodynamique

associée avec cette dernière méthode [215]. Une hémodialyse intermittente peut également être associée à une HTIC par aggravation de l'œdème cérébral [167].

- L'anticoagulation pendant les TRR continues peut-être difficile et se fera par l'héparine ou le citrate selon l'expérience locale. Un contrôle rapproché du statut métabolique doit être réalisé en cas d'utilisation de citrate.
- Bien que l'IRA dans le contexte d'IHA chez l'enfant puisse être améliorée avec une restauration de la fonction hépatique normale, une transplantation rénale concomitante doit être envisagée dans des circonstances particulières. Les indications actuelles chez l'adulte pour une transplantation hépatique / rénale simultanée sont basés sur le degré et la durée d'insuffisance rénale et sur la durée durant laquelle une TRR a été utilisée [216]. La littérature concernant ce sujet pour adultes suggère d'envisager une transplantation hépatique-rénale simultanée après 8 à 12 semaines de dialyse [216].
- Les données pédiatriques sont minimes, et la plupart des recommandations disponibles sont des déclarations consensuelles sur les données de l'expérience de centre unique et du registre d'information sur la transplantation [217,218].
- Dans notre série, le recours à l'épuration extra rénale n'a été nécessaire chez aucun malade, seule l'expansion volémique et l'utilisation de diurétiques ont été utilisés pour améliorer la fonction rénale, un objectif atteint chez 2 patients (12,5%) parmi les 5 patients ayant présenté une IRA : un cas d'intoxication au paracétamol et un cas d'intoxication à l'*atractylis gummifera* L.

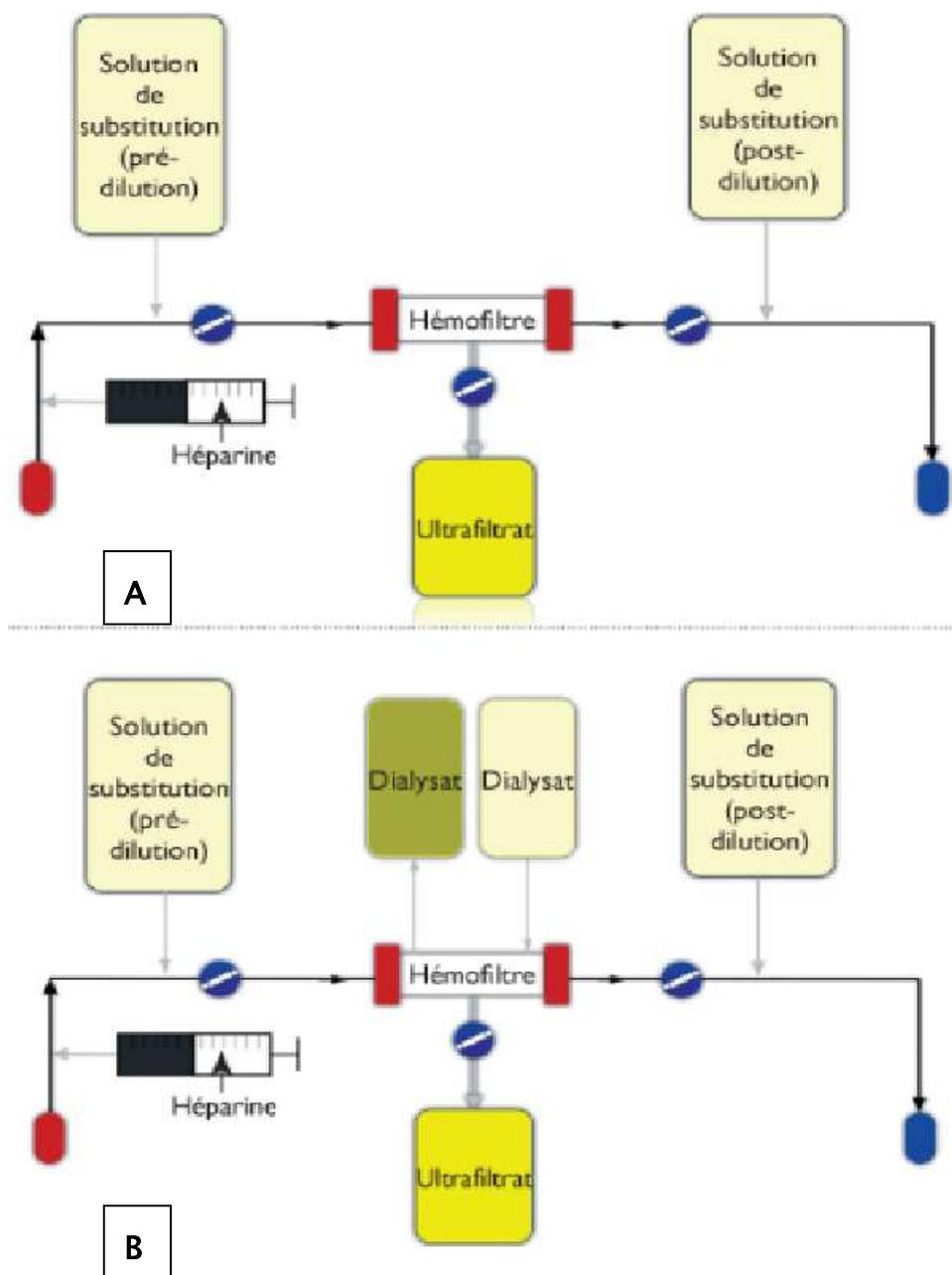


Figure 24 : Exemples de circuit d'épuration extra rénale [219]

A : Hémofiltration B : Hémodiafiltration

## VIII. SUPPORT INFECTIEUX :

- Le support infectieux constitue une étape primordiale au cours de la prise en charge des enfants atteints d'IHA, vu qu'il s'agit d'une complication redoutable qui peut accélérer le décès. Les signes cliniques d'infection peuvent être subtils, une fièvre n'est pas systématique.
- Une infection chez l'enfant atteint d'IHA doit être suspectée devant :
  - Saignement spontané
  - Hypothermie spontanée
  - Défaillance d'organes
  - Aggravation de l'état neurologique ou progression de l'œdème cérébral
  - Élévation des globules blancs, neutrophiles ou apparition de globules blancs immatures ou élévation de la CRP.
- Plusieurs études chez l'adulte ont examiné le rôle de l'antibiothérapie prophylactique, parentérale et entérale, dans la prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire aigue. [38, 171, 220–223], cependant, les résultats retrouvés ne sont pas concluants.
- Il n'existe toujours pas de recommandations claires, que ce soit dans la littérature adulte ou pédiatrique, concernant l'utilisation de routine d'antibiotiques prophylactiques ou d'antifongiques chez les patients présentant une IHA [131,167].
- Un suivi et surveillance étroits de l'infection par la réalisation des hémocultures et étude cyto bactériologique des urines, ainsi que la radiographie thoracique sont cependant primordiaux.
- Il est raisonnable d'envisager une antibiothérapie empirique chez les patients présentant un SIRS et chez ceux dont l'EH est avancée (grade 3 ou 4) [131,167].

- Certains centres placent d'emblée leurs patients sous antibiothérapie prophylactique en attendant la transplantation hépatique.

## **IX. SUPPORT METABOLIQUE ET HYDRO ELECTROLYTIQUE :**

- L'un des buts de la prise en charge des enfants atteints d'IHA est d'assurer un équilibre métabolique et une stabilité hémodynamique, en espérant qu'une telle thérapie améliorera considérablement les conditions de régénération hépatique et minimisera le risque de complications.
- Les enfants atteints d'insuffisance hépatique aiguë présentent un risque accru d'hypoglycémie, d'où la nécessité de maintenir des débits de perfusion de glucose de 10 à 15 mg/kg/min pour atteindre des niveaux de glycémie suffisants et ainsi, prévenir les dégâts d'hypoglycémie qui peuvent être irréversibles [8,131,167]. L'utilisation de sérums glucosés avec des concentrations élevées supérieures à 20% peut être nécessaire afin d'obtenir ces objectifs [55].
- Bien que certains protocoles de soins intensifs favorisent un contrôle glycémique strict chez les malades graves, cependant, un enfant atteint d'IHA manque de réponses homéostatiques appropriées à l'hypoglycémie, créant un risque significatif avec de telles interventions [131,167].
- Dans notre série, tous les patients ont gardé des chiffres glycémiques contrôlés après mis en place d'une perfusion de SG 10% avec des débits adaptés au poids des enfants.
- L'hyponatrémie est une complication redoutée chez les enfants atteints d'IHA, et donc un maintien des besoins en sodium de 2 à 3 mEq/Kg/j est nécessaire [55]. Un traitement de l'hyponatrémie s'impose lorsque le patient présente des symptômes ou que  $Na < 120$  mEq/L ou si une restriction hydrique est impossible.

- L'hypernatrémie (145-155 mmol/L) peut améliorer la pression intracrânienne, mais temporairement, et donc une hypernatrémie prolongée doit être évitée [224].
- L'hypophosphatémie est une complication fréquente dans le cadre de l'IHA, elle doit être traitée pour maintenir une phosphorémie à plus de 3 mg/dL [168].
- Dans notre série, toutes les recommandations suscitées ont été respectées, permettant une amélioration des différents troubles électrolytiques observés dans les 48 heures suivant la correction.

## **X. SUPPORT NUTRITIONNEL :**

- Il y a très peu d'écrits sur le support nutritionnel pour les adultes ou les enfants atteints d'IHA. L'insuffisance hépatocellulaire aigue est caractérisée par un état catabolique; les résultats chez les adultes suggèrent que les besoins caloriques sont augmentés d'environ 20% dans l'IHA [225].
- Bien que la plupart des recommandations nutritionnelles ciblent la prise en charge des patients souffrant d'une insuffisance hépatique chronique, il est suggéré de recourir à l'alimentation entérale lorsque cela est possible [226,227], cependant, il n'y a pas de recommandations claires sur le choix de la formule à utiliser [227].
- Les enfants atteints d'IHA ont une consommation énergétique et un catabolisme protéique élevés, nécessitant une alimentation de soutien pour préserver la masse musculaire et les fonctions immunitaires [225,227].
- Les objectifs comprennent l'administration de calories adéquates pour contrôler le catabolisme, maintenir l'euglycémie et fournir suffisamment de protéines pour les besoins métaboliques sans provoquer une hyperammoniémie [228].

- Les acides aminés à chaîne ramifiée n'offrent aucun avantage par rapport aux solutions standards d'acides aminés [229].
- Chez les patients présentant une encéphalopathie, une administration de 1 à 1,5 g de protéines/Kg/j est recommandée, tout en mesurant fréquemment les niveaux d'ammoniémie, avec une limitation de la charge protéique et pendant de courtes périodes chez les patients aggravant l'ammoniémie ou présentant un risque d'hypertension intracrânienne [8].
- Lorsque la nutrition parentérale est nécessaire, de nombreux centres incluent les lipides intraveineux comme source de nutrition, tout en reconnaissant que dans certains troubles tels que les pathologies mitochondriales, le métabolisme lipidique peut être problématique [230].
- Dans notre série, l'alimentation entérale a été maintenue chez 87,5% des enfants, une nutrition parentérale n'a été mise que chez 12,5% des cas dont l'albuminémie était profonde. Cette nutrition parentérale a été assurée par une émulsion pour perfusion à type d'Oliclinomel N7.

## **XI. SUPPORT GASTRO INTESTINAL :**

- L'ascite est une complication possible qui se développe chez certains enfants atteints d'IHA. Les facteurs précipitant son apparition comprennent l'hypoalbuminémie, l'administration non contrôlée de fluides, et l'infection. Le traitement d'ascite comprend la restriction hydrique et l'usage de diurétiques, mais devrait être réservé aux patients qui souffrent de troubles respiratoires ou d'inconfort en raison d'accumulation de liquide.
- La spironolactone est le traitement de choix pour initier le traitement, mais l'utilisation du furosémide peut également être nécessaire. Le démarrage d'un traitement diurétique doit s'accompagner d'une surveillance stricte du bilan hydrique vu que la polyurie peut précipiter le syndrome hépatorénal

[135].

- Des hémorragies digestives peuvent survenir de manière surprenante, compte tenu du degré de la coagulopathie. L'usage prophylactique d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) est souvent initié lors de l'admission du patient, mais leur utilité est difficile à évaluer. Les causes d'hémorragies digestives comprennent les érosions ou ulcères gastriques dus aux AINS, voire une rupture de varices ou gastropathie dus à l'hypertension portale.
- L'infection peut précipiter la survenue d'hémorragie digestive, et donc des hémocultures doivent être réalisées avec initiation d'antibioprophylaxie si nécessaire en cas de saignement. Une transfusion de culots globulaires, plaquettaires et de plasma doit être de mise si l'hémorragie est responsable d'une instabilité hémodynamique.
- Dans notre série, un seul enfant avait présenté une ascite avec détresse respiratoire associée, indiquant l'usage de diurétique à base de furosémide. Tous les patients de notre série étaient mis sous protection gastrique, à base d'IPP ou d'anti H2 en cas d'indisponibilité de ce dernier.

## **XII. TRAITEMENT SPECIFIQUE :**

- L'identification précoce de l'étiologie de l'IHA est primordiale pour continuité de la prise en charge. Dans certains cas, l'IHA peut être inversée avec l'initiation immédiate de thérapies spécifiques. C'est principalement le cas des maladies métaboliques (comme galactosémie, fructosémie, tyrosinémie héréditaire type 1 et maladie de Wilson) ou des hépatites auto-immunes ou plus encore de l'IHA induite par le paracétamol.

### **A. Causes toxiques :**

- La N-acétyl-cystéine (NAC) est l'antidote à utiliser devant une intoxication au paracétamol. Le protocole d'administration est basé sur l'administration d'une dose d'attaque de 150 mg /kg en IV sur 15- 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 h, suivi par 100 mg/kg en 16h, cette perfusion (100mg / kg en 16h) doit être continuée tant que l'encéphalopathie persiste.
- L'administration précoce de NAC a pour objectif la prévention de la nécrose hépatique aigue causée par le paracétamol. Ce traitement doit être commencé au moindre doute, avant même d'avoir les résultats des dosages de paracétamolémie.
- La NAC doit, de préférence, être administrée dans les 10 heures qui suivent l'ingestion, cependant, ce traitement reste utile pour prévenir l'hépatotoxicité jusqu'à 24 heures après.
- Dans notre série, le protocole utilisé était comme suit : une dose d'attaque 140 mg/Kg suivie de doses d'entretien par 70 mg/kg/4 heures jusqu'un total de 17 doses par voie entérale vu qu'on ne disposait que de la forme orale de la NAC (Exomuc).
- Si l'utilisation de la NAC a montré tout son intérêt dans le cas d'intoxication

au paracétamol, son indication dans le cadre des hépatites sévères non liées au paracétamol reste toujours un sujet de débat, et les études menées se contredisent.

- Selon Lee WM et al. [104], la N-acétyl-cystéine agirait comme antioxydant au cours des hépatites sévères non liées au paracétamol, et par ce fait, elle doit être prescrite au cours de toutes les hépatites sévères et fulminantes (paracétamol et non paracétamol).
- A l'opposé, dans un essai contrôlé randomisé (ECR) portant sur 173 patients adultes atteints d'IHA non liée au paracétamol, il n'y avait pas de différence de survie à 21 jours entre ceux qui ont reçu le NAC versus placebo [104]. Dans un ECR pédiatrique impliquant 184 patients, il n'y avait pas de différence de survie à 1 an entre ceux qui ont reçu NAC versus placebo (73% vs 82%) [231]. La survie sans transplantation hépatique à 1 an était plus faible chez ceux qui ont reçu la NAC (35%) par rapport à ceux qui ont reçu un placebo (53%), en particulier les enfants de moins de 2 ans. Cette étude ne recommande pas l'utilisation de la NAC chez les enfants atteints d'IHA non liée au paracétamol.
- Dans notre série, la NAC a été administrée chez 11 patients dont l'atteinte hépatique n'était pas liée au paracétamol, soit 68,75% des cas.

## **B. Causes métaboliques :**

### **1. Maladie de Wilson :**

- Le traitement chélateur du cuivre par la D-pénicillamine (1-2 g/j p.o. pour le grand enfant et l'adolescent) est efficace dans les formes sévères ou modérément peu sévères permettant ainsi d'éviter la transplantation. Cependant, près de 20 % des enfants traités à la D-pénicillamine présentent des réactions d'hypersensibilité dans les semaines qui suivent le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, leucopénie, thrombocytopénie. L'arrêt du médicament suivi d'une désensibilisation sous couverture de corticostéroïdes s'avère efficace chez la plupart des cas. En cas de réactions sévères (ex : lupus, syndrome néphrotique, myasthénie), le passage à un autre chélateur est nécessaire : la trientine.
- Un monitoring du score de maladie de Wilson est nécessaire au cours de la prise en charge des enfants diagnostiqués porteurs de cette pathologie. Un score  $\geq 11$  ou la présence d'une encéphalopathie compliquant la maladie de Wilson est une indication de transplantation hépatique [232].

### **2. Tyrosinémie héréditaire type 1 :**

- Les crises de décompensation aigue au cours de la tyrosinémie peuvent être déclenchées par une infection. Elles ne sont pas toujours contrôlées par un régime limité en tyrosine, phénylalanine et méthionine.
- Un traitement au long cours par la nitisinone (NTBC, orfadin) correspond au traitement de première intention approuvé actuellement.
- La transplantation hépatique est réalisée en cas d'échec de traitement par NTBC ou en cas de risque élevé de développement d'un CHC indépendamment du fait que l'enfant reçoit le NTBC ou non.

### **3. Galactosémie :**

- La base du traitement est le retrait à vie de toute source de galactose de l'alimentation, et non de lactulose.

### **4. Déficit du cycle de l'urée :**

- Il s'agit d'un traitement à long cours associant :
  - Une dialyse afin d'éliminer le NH<sub>3</sub>
  - Un régime pauvre en protéines supplémenté en amino acides, de préférence administré par voie entérale; mais peut nécessiter une alimentation parentérale totale, mais aussi en vitamines et minéraux
  - Des médicaments épurateurs d'azote par voie orale, tel que le benzoate de sodium (hors AMM) ou le phénylbutyrate de sodium.

### **5. Anomalies de la $\beta$ oxydation mitochondriale des acides gras :**

- La prise en charge de ce trouble métabolique est basé sur la perfusion de solution glucosée permettant d'apporter un débit glucidique important (10 mg/kg/min chez le nouveau-né, 6 mg/kg/min chez l'enfant) [233].
- Une perfusion IV continue de L-carnitine 150 mg/kg/24 h peut être associée (favorise l'excrétion urinaire des acides gras anormalement accumulés).
- Il est suggéré de restreindre les graisses alimentaires à longue chaînes en cas de déficit de longues chaînes.

### **6. Anomalies de synthèse des acides biliaires :**

- Une supplémentation par l'acide cholique et/ou l'acide chénodésoxycholique améliore l'évolution de la maladie [234].

### **7. Intolérance héréditaire au fructose :**

- Le fructose doit être supprimé de l'alimentation en cas de suspicion de la pathologie. Il sera nécessaire d'éviter tous les types d'aliments contenant du fructose, du saccharose et / ou du sorbitol, qu'ils soient naturels, ou ajoutés au cours de la transformation.

## **C. Causes infectieuses :**

### **1. Hépatite à HSV :**

- Un traitement antiviral par aciclovir à la dose 10 mg/kg toutes les 8 heures doit être administré en IV le plus précocement possible chez tous les nouveau-nés présentant une IHA, ce traitement peut être arrêté si la PCR du HSV s'avère négative.
- Dans notre série, 1 cas d'hépatite à HSV a été diagnostiqué, un traitement par aciclovir (Zovirax) a été démarré, sauf que l'évolution a été marquée par le décès.

### **2. Hépatite B :**

- Les enfants nés de mères VHB positives doivent recevoir le vaccin contre le VHB et les immunoglobulines de l'hépatite B.
- Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez les enfants, l'utilisation de l'entécavir ou le ténofovir est recommandé [235,236].

### **3. Hépatite E :**

- L'administration de la ribavirine avec ou sans interféron pégylé a été réalisé dans certains centres [236,237] mais les recommandations ne sont pas établies.

### **4. Hépatite à adénovirus :**

- Le cidofovir est la molécule la plus utilisée même si son utilisation reste controversée du fait d'absence d'essais thérapeutiques randomisés [238].

## **D. Causes auto immunes :**

### **1. Hépatite auto-immune :**

- Un traitement à base de méthylprednisolone 0.5mg/kg/dose en IV toutes les 6h est préconisé au début, en association avec de l'azathioprine 2mg/kg/j en IV, ou per os en une seule dose lorsque le taux de globules blancs est > 4000 /mm<sup>3</sup>.
- Le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant au moins deux ans, malgré la normalisation des fonctions hépatiques, pour éviter les rechutes. Certains enfants réfractaires à la combinaison stéroïde-azathioprine répondent à la ciclosporine [119].

### **2. Lymphohistiocytose familiale :**

- Le traitement de cette pathologie se base sur une immunosuppression [239, 240] par :
  - Corticostéroïdes
  - Etoposide
  - IVIG
  - Cyclosporine
  - Globine antithymocyte
- Une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques peut être nécessaire dans certains cas.

### **XIII. TRANSPLANTATION HEPATIQUE :**

- La transplantation hépatique a amélioré la survie des enfants atteints d'IHA. Des tentatives ont été faites pour rationaliser le processus d'inscription et de transplantation hépatique en cas d'IHA chez l'enfant avec un succès limité [241, 244].
- L'IHA chez l'enfant représente 11,5% à 12,5% de toutes les transplantations hépatiques pédiatriques réalisées aux États-Unis entre l'année 2010 et 2013 [245, 246].
- Le pronostic des enfants atteints d'IHA ayant bénéficié de la transplantation hépatique après est plus pauvre que celui des enfants ayant reçu une TH sur hépatopathie chronique.
- Dans la base de données SPLIT, la survie des patients à 1 an était 74% pour les enfants atteints d'IHA contre 88,2% pour les autres indications [247].
- Dans une étude de l'université de Californie, Los Angeles (UCLA), impliquant 122 enfants avec IHA, la survie à 1 an, 5 ans et 10 ans après TH était de 81%, 77% et 73% respectivement [2].

#### **A. Indications d'inscription pour transplantation hépatique :**

- La décision de transplantation hépatique dans le cadre d'une insuffisance hépatocellulaire aigue est souvent difficile.
- Le temps de réflexion pour décider de l'indication de transplantation hépatique est souvent court puisque le décès survient en moyenne 3 jours après le début de l'EH [49].
- La décision repose sur l'expérience d'une équipe multidisciplinaire en fonction de critères souvent objectifs. Classiquement, la présence d'une EH clinique ou électrique stade III ou IV associée à un TP ou un facteur V

- inférieurs à 20 % justifie une transplantation en urgence.
- Compte tenu de l'inconstance de l'encéphalopathie chez l'enfant, du délai entre l'inscription sur liste et la réalisation de la transplantation, et du fort risque de décès à court terme une fois l'EH installée, il est licite de réfléchir à une inscription plus précoce (stades I et II, voire avant l'EH chez le nourrisson) s'il existe une ascite, un syndrome hépatorénal, une hyperbilirubinémie totale supérieure à 400  $\mu\text{mol/l}$  ou rapidement croissante, une pseudo-normalisation des transaminases avec hypoglycémie rebelle (fonte hépatique avec destruction des stocks de glycogène), un fibrinogène inférieur à 1 g/l, une acidose lactique supérieure à 3,5 mmol/l et une ammoniémie au-delà de 150  $\mu\text{mol/l}$  [1, 232, 248].
  - Il est nécessaire de rappeler que l'étiologie doit être prise en compte dans la décision de TH, vu que certaines IHA graves (sur hépatite A ou sur une intoxication au paracétamol) ont un potentiel de récupération sans séquelle non négligeable.
  - L'inscription sur liste de transplantation hépatique dans le cadre d'IHA chez l'enfant se fait en suivant une procédure dite de « superurgence ». Les patients inscrits en superurgence sont alors transitoirement prioritaires à l'échelon national.
  - En fonction de l'âge et de la taille du receveur, un foie entier ou une partie de foie de donneur pédiatrique ou adulte peut être transplantée. La transplantation hépatique par don vivant intrafamilial est en théorie possible. Elle pose cependant des questions éthiques dans le cadre de l'urgence où le temps de réflexion pour le donneur est quasi inexistant et la cause de l'IHA grave parfois encore indéterminée, exposant à un risque de récurrence sur le greffon.

## **B. Contre indications à l'inscription pour transplantation hépatique:**

- Idéalement, il faudrait éviter de transplanter un enfant dont les chances de récupération spontanée rapide sont réelles et à l'inverse, ne pas attendre l'apparition de séquelles neurologiques lourdes irréversibles rendant la transplantation futile.
- Certaines situations contre-indiquent la réalisation d'une transplantation hépatique comme des maladies onco-hématologiques non contrôlées, des maladies métaboliques à expression neurologique grave ou encore le faible poids de certains nourrissons. La présence d'arguments prédictifs de séquelles neurologiques lourdes (œdème cérébral massif, ischémie cérébrale diffuse, EEG type V) ou d'une défaillance multiviscérale associée doit aussi faire renoncer à la transplantation hépatique.

## **C. Techniques utilisées :**

- La transplantation hépatique orthotopique est le traitement de référence des hépatites fulminantes.
- Les patients sont transplantés en ABO compatible dans la quasi-totalité des cas. La transplantation hépatique ABO incompatible est possible mais reste exceptionnelle, avec un risque de rejet et des complications biliaires. Les résultats sont moins bons et la transplantation hépatique ABO incompatible nécessite un traitement immunosuppresseur plus lourd. Les résultats de la transplantation hépatique ABO incompatible peuvent être améliorés par des échanges plasmatiques ou par immunoadsorption.
- Une autre alternative à la transplantation hépatique foie total est la transplantation hépatique auxiliaire (THA). Le principe repose sur la capacité de régénération du foie en l'absence de maladie chronique sous-jacente. Cette technique consiste à réaliser une hépatectomie (le plus souvent une

hépatectomie droite de transplanter un greffon (droit), et de laisser en place le foie natif (gauche). Le greffon est là temporairement, le temps que le foie natif régénère. Lorsque le foie natif a retrouvé sa fonction normale, l'immunosuppression est stoppée, le greffon s'atrophie et devient non fonctionnel. Le plus souvent, il est retiré. Bien que la THA présente un réel attrait, elle présente des limites :

- le foie natif ne se régénère par toujours, surtout en cas d'évolution subfulminante
  - il existe un risque de chronicité avec certains virus (virus B par exemple) sous l'action des immunosuppresseurs
  - il peut y avoir une compétition entre le flux portal du greffon et celui du foie natif, ce qui peut entraver la régénération du foie natif.
- Cette technique est plus complexe et plus longue, ce qui peut constituer un obstacle d'autant plus si le patient est grave. Cette technique doit être réservée aux patients à haut potentiel de régénération hépatique (par exemple hépatite virale A chez les enfants) avec un faible grade d'encéphalopathie hépatique ou un coma peu profond. La reprise de la fonction du greffon est évaluée par l'histologie, par le volume du greffon et du foie natif, ainsi que par la scintigraphie à HIDA (technetium-99m labeled hepatobiliary iminodiacetic acid) [249].
- La transplantation hépatique à partir d'un donneur cadavérique a été utilisée dans près de 86% des transplantations pour IHA chez les enfants dans un rapport récent du consortium SPLIT (Studies of Pediatric Liver Transplant) [247].
- La transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant pour les enfants atteints d'IHA est associée à une amélioration de la survie à 30 jours et 6

mois par rapport aux receveurs d'une allogreffe de foie cadavérique [250]. Cette amélioration de survie est probablement liée à une diminution du temps d'ischémie froide du foie à greffer et du temps d'attente, ce qui se traduit par un délai de transplantation plus rapide pour ces enfants.

#### **D. Critères de transplantation hépatique :**

- Les critères de transplantation hépatique les plus utilisés dans le monde sont ceux du King's College Hospital (KCH) et de Clichy [151,251].
- Contrairement aux critères de Clichy, ceux du King's College font la distinction entre hépatite fulminante au paracétamol et non paracétamol et semblent supérieurs pour le paracétamol.

##### **➤ Critères du King's College Hospital :**

##### **✓ Hépatite fulminante au paracétamol :**

- PH artériel  $< 7,3$  (après remplissage) ou
- Lactate  $> 3$  mmol/l (après remplissage) ou
- Les critères suivants :
  - Encéphalopathie hépatique  $>$  grade III
  - Créatinine  $> 300$   $\mu\text{mol/l}$
  - INR  $> 6,5$

##### **✓ Hépatite fulminante non liée au paracétamol :**

- INR  $> 6,5$  ou
- trois des critères suivants :
  - Etiologie de mauvais pronostic : hépatite non A non B, hépatite médicamenteuse
  - Age  $< 10$  ans ou  $> 40$  ans
  - Délai ictère-encéphalopathie  $> 7$  jours
  - Bilirubine  $> 300$   $\mu\text{mol/l}$

- INR > 3,5

➤ **Critères de Clichy :**

- ✓ Confusion ou coma (encéphalopathie hépatique grade III ou IV) et
  - Facteur V < 20 % si âge < 30 ans ou
  - Facteur V < 30 % si âge > 30 ans
- Dans notre série, on s'est basé sur les critères du King's College pour poser l'indication de la transplantation hépatique. 4 patients, soit 25%, avaient une indication de TH en urgence.
- Pour Lee WS [41], l'indication de TH s'est posée chez 56% des cas, alors que pour Yankol Y [42], ces chiffres se sont élevés pour atteindre 68% des cas.

**Tableau 18 : Comparaison des critères de sélection des patients avec IHA pour TH.**

Critère	Critères de King's College	Critères de Clichy
Age	Oui	Oui
Cause	Oui	Non
Encéphalopathie	Oui	Oui
Bilirubinémie	Varie	Non
Coagulopathie	Oui	Oui

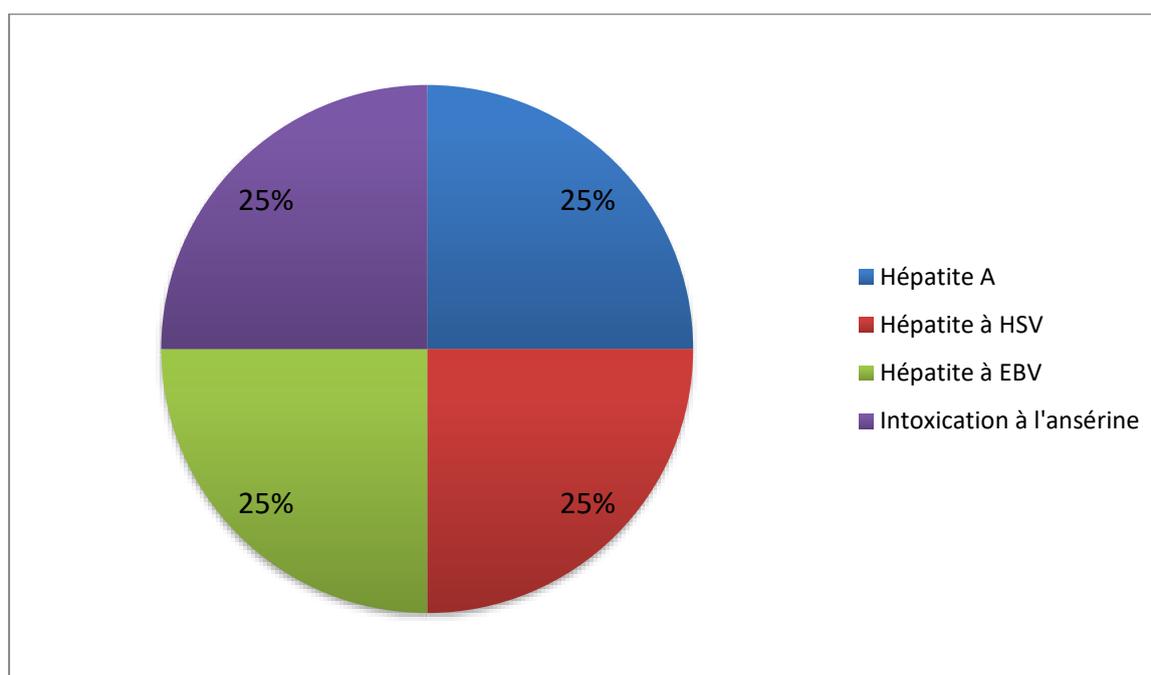
Oui = critère inclus / Non= critère exclus

Varie = critère inclus si cas non lié à l'intoxication au paracétamol

- Bien que les critères de ces systèmes diffèrent, ils partagent certains facteurs. La présence d'encéphalopathie est un indicateur clé, avec beaucoup de considération à l'âge et à la gravité des lésions hépatiques qui seront évaluées par la présence de la coagulopathie ou d'ictère. Le système d'évaluation le mieux caractérisant l'indication de la TH est celui du King's College, avec des méta-analyses confirmant que ses critères ont une spécificité cliniquement acceptable, malgré une sensibilité plus limitée [152].
- Dans notre série, les étiologies indiquant la TH étaient des cas d'IHA non liée à l'intoxication au paracétamol, un INR > 3,5 et une bilirubinémie >300 µmol/l étaient les 2 critères constants parmi les critères du King's College.

**Tableau 19 : Critères du King's College retenus pour indiquer la TH dans notre série.**

Critère de King's College	Pourcentage
Délai ictère-encéphalopathie > 7 jours	50%
Age < 10 ans	50%
INR > 3,5	100%
Bilirubine > 300 µmol/l	100%



**Figure 25 : Répartition des étiologies indiquant la TH dans notre série.**

- Dans notre série, les étiologies infectieuses dominaient l'indication de transplantation hépatique, constituant 75% des cas nécessitant une intervention en urgence.
- 3 patients de notre série, soit 18,75% ont bénéficié d'un transfert vers un centre spécialisé en transplantation hépatique après avoir posé l'indication, cependant, aucune transplantation n'a pu être réalisée vu l'aggravation rapide avant la disponibilité d'un greffon hépatique.
- Tous les patients chez qui l'indication de TH était posée sont décédés.

#### **E. Expérience de notre service [252]:**

- Deux transplantations hépatiques pédiatriques ont été réalisées dans notre centre formation, le centre hospitalier universitaire Hassan II, dont l'une à partir d'un donneur cadavérique, et l'autre à partir d'un donneur vivant.
- Il s'agit de 2 transplantations hépatiques programmées, dans le cadre d'une IHC chronique résultant dans le premier cas d'une maladie de Wilson et dans le deuxième cas d'une atrésie des voies biliaires.

- **1<sup>er</sup> cas : Transplantation hépatique pour une maladie de Wilson**
  - Identité du receveur : Il s'agissait d'un enfant de 13 ans
  - Antécédents : maladie de Wilson suivie depuis 3 mois
  - Clinique pré anesthésique: retard psychomoteur et troubles du comportement en rapport avec sa maladie, ictère, pâleur, hépato splénomégalie, ascite de grande abondance, amaigrissement.
  - Biologie pré anesthésique : une insuffisance hépatique TP = 40% , facteur V non dosé/ une cytolysé hépatique GOT = 433UI/l (12N), GPT = 188UI/l (5N)/ et une cholestase GGT = 61UI/l (1,5N), PAL = 364UI/l (3N), BT = 41mg/l (20N), BL = 31mg/l (6N)/ sérologies virales réalisées étaient toutes négatives à l'exception des IgG CMV.
  - Donneur cadavérique : fille de 4 ans, victime d'une chute de 2 étages, en mort cérébrale.
  - Admission post opératoire : patient toujours sédaté, sous noradrénaline, avec surveillance horaire hémodynamique, respiratoire, métabolique et des drains. La sédation a été arrêtée à J2, avec sevrage ventilatoire à J3 et arrêt des drogues à J4. La normalisation du bilan hépatique a été observée à J7.
  - L'évolution post opératoire:
    - J8** : Crises convulsives tonico cloniques généralisées d'où la mise sous rivotril puis relai par urbanyl
    - J9** : Pancolite en rapport avec la prise d'immunosuppresseurs
    - J14** : Sepsis: surinfection du liquide d'ascite d'où la mis sous vancomycine, fluconazole, ceftazidime et métronidazole
    - J17** : Sténose de l'artère hépatique avec fuite biliaire au niveau de la cavité péritonéale --> réadmission au bloc. Le patient a été réadmis au service intubé ventilé sédaté sous antibiothérapie à base d'amikacine et

imipénème.

J21 : arrêt de la sédation

J23 : extubation puis réintubation devant l'échec d'extubation.

J25 : défaillance multiviscérale suite à un choc septique réfractaire aux drogues vaso actives.

J26 : anisocorie en rapport avec un volumineux accident vasculaire cérébral hémorragique avec inondation ventriculaire.

J31 : décès

– **2<sup>ème</sup> cas : Transplantation hépatique pour atrésie des voies biliaires**

- Identité du receveur : il s'agissait d'un enfant de 4 ans
- Antécédents : atrésie des voies biliaires opérée à J44 de vie par une intervention type Kasai. Les suites post opératoires tardives ont été marquées par la survenue d'une cholangite ascendante pour laquelle il a été hospitalisé et traité par bi antibiothérapie à base de ceftriaxone + gentamycine à 3 reprises.
- Clinique pré anesthésique : dénutrition légère, hépato splénomégalie avec circulation veineuse collatérale abdominale, polypnée.
- Biologie pré anesthésique : cholestase hépatique importante (BT = 10 fois la normale, BL = 10 fois la normale, GGT = 40 fois la normale, PAL = 4 fois la normale), sérologies virales négatives.

- Radiologie et endoscopie :

IRM abdominale retrouvait un situs ambigu, ainsi qu'une importante dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques.

FOGD retrouvait des stigmates d'hypertension portale avec présence de varices oesophagiennes

- Donneur vivant : femme âgée de 27 ans, mère du patient.

- Admission post opératoire : admis intubé ventilé sédaté, sous noradrénaline 0,15µg/kg/min et N-acétylcystéine (Fluimucil®) 1cc/h, avec démarrage d'une analgésie multimodale par de la morphine (10µg/kg/h) et du paracétamol (15mg/kg/6h). Bi-antibiothérapie par Tazocilline (100mg/kg/8h) et Gentamycine (3mg/kg/j), et début d'une prophylaxie antimycotique par d'amphotéricine B (Fungizone®) à la dose de 50mg/kg/j qui sera maintenue pendant les 3 premiers mois postopératoires. L'acide ursodesoxycholique (Ursolvan® 200mg) a également été démarré dès J1 et doit être maintenue pendant la première année. Le schéma d'immunosuppression pour lequel nous avons opté est celui d'un traitement triple associant une induction par basiliximab (Simulect®), un anticalcineurine de référence le Tacrolimus (Prograf®), et le mycophénolate mophétil (Cellcept®). Le patient a été extubé à H3 de son admission après réchauffement et réveil complet, sevrage progressif de la noradrénaline.

- L'évolution post opératoire :

J5 : rectorragies de grande abondance avec déglobulisation et thrombopénie pour lesquelles le patient a bénéficié d'une transfusion massive par 4CG, 9CP et 6PFC.

J6 : L'exploration par rectosigmoidoscopie et angioscanner abdominal a objectivé l'origine grêlique du saignement, admission au bloc et suture de

la perforation jéjunale. Devant la persistance des rectorragies et l'apparition d'hématémèses, une FOGD réalisée objective des varices oesophagiennes stade 2 sans signes de rupture, complétée par une entéroscopie peropératoire montrant un saignement actif intra-grêlique au dépend d'une varice qui sera réséquée.

**J11** : isolement d'un entérocooccus faecalis dans le prélèvement du pus per opérateur d'où la mise du patient sous Vancomycine et Imipénème.

**J15** : multiples épisodes de vomissements postprandiaux de grande abondance, associés à des douleurs abdominales, sensibilité abdominale diffuse et des pics fébriles avec aggravation du bilan infectieux. L'exploration radiologique a mis en évidence une péritonite décapitée avec collection de la fosse iliaque droite, d'où l'acheminement du patient au bloc deux perforations grêliques proximales suturées avec plusieurs fausses membranes ainsi que 150cc de pus aspiré avec lavage péritonéal abondant.

**J18** : contrôle échographique montre la présence d'une lame d'épanchement intrapéritonéal cloisonné. Devant la persistance d'une fièvre et de chiffres de CRP élevés à 220mg/L, l'antibiothérapie avait été renforcée par l'addition d'amikacine pendant 3 jours avec une nette amélioration.

**J28** : arrêt de toute antibiothérapie

**J38** : pics fébriles avec isolement d'entérocoque faecalis et Klebsielle pneumoniae sur le KT des voies biliaires : mise sous antibiothérapie à base de vancomycine, Imipénème et Amikacine , arrêtée à J52

**J42** : contrôle échographique objective une volumineuse collection de la tranche de section hépatique contenant de multiples cloisons avec paroi

épaisse, pour laquelle il a bénéficié d'un drainage percutané avec mise en place d'un drain biliaire retiré à J52.

J55 : Sortie du patient sous traitement immunosuppresseur (Prograf®), antiviral, acide ursodesoxycholique.

#### **XIV. SUPPORTS HEPATIQUES :**

- Alors qu'il existe des technologies validées permettant de pallier la fonction rénale (hémodialyse, hémofiltration continue, hémodiafiltration), aucun moyen ne permet de remplacer efficacement et dans leur ensemble les multiples fonctions hépatiques.
- La transplantation hépatique demeure le seul traitement durablement efficace des insuffisances hépatiques aiguës ou chroniques les plus graves. Au cours des insuffisances hépatiques, il existe une altération des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'excrétion du foie. La raison pour laquelle aucun système de suppléance hépatique efficace n'a encore été mis au point vient de la grande complexité de la physiologie hépatique et des difficultés à remplacer artificiellement ces fonctions dans leur ensemble.
- Deux types de moyens de suppléance artificielle du foie ont été testés :
  - Le « foie bioartificiel » a pour but de remplacer les fonctions hépatiques dans leur totalité. Il consiste à mettre en contact, par le biais d'un système de circulation extracorporelle, le sang du patient et des hépatocytes en culture. Ce concept est séduisant, mais aucun de ces systèmes n'a jusqu'alors démontré une efficacité durable. Ils ont par ailleurs l'inconvénient d'utiliser soit des hépatocytes animaux, exposant au risque de transmission de zoonoses, soit des hépatocytes humains immortalisés, exposant au risque de transmission d'une pathologie néoplasique.
  - Le deuxième type de moyen de suppléance hépatique ne vise qu'à

remplacer la fonction de « détoxification » du foie. Il est en effet démontré qu'au cours de l'insuffisance hépatique, des substances toxiques, normalement métabolisées par le foie, tendent à s'accumuler dans l'organisme. Certaines de ces substances ont une toxicité reconnue ou potentielle au cours de l'insuffisance hépatique. Les premières études portant sur des techniques ne visant qu'à pallier la fonction d'épuration du foie ont évalué des systèmes d'épuration comparables à ceux qui sont employés en hémodialyse

- Au début des années 1990, une technique originale basée sur une épuration extracorporelle contre un dialysat enrichi en albumine (système MARS) a été développée [253].

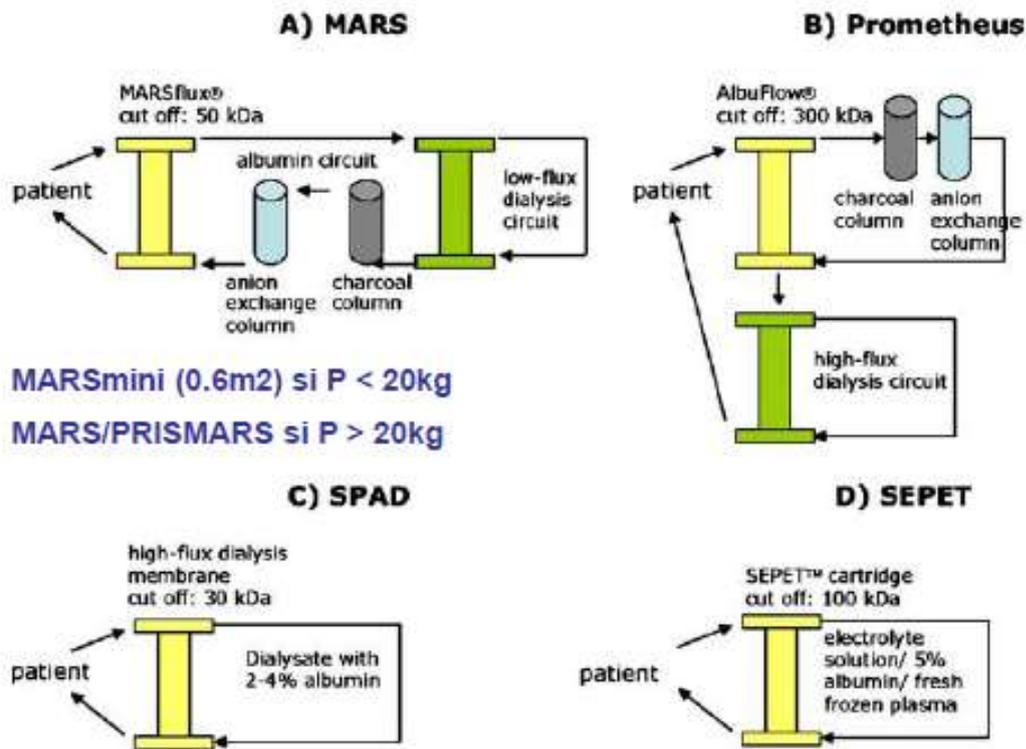


Figure 26 : Schématisation des techniques d'assistance hépatique extracorporelle [254]

MARS : Molecular Adsorbent Recirculating System / SPAD : Single-Pass Albumin Dialysis/ SEPET : SElective Plasma filtration Technology

## **A. Système MARST<sup>TM</sup> :**

### **1. Principes généraux :**

- MARST<sup>TM</sup> est un système d'épuration extracorporelle associant un circuit d'épuration conventionnelle à un circuit d'épuration plus spécifique utilisant un dialysat enrichi en albumine. En ajoutant ce dernier, le système permet non seulement d'épurer les toxines hydrosolubles, mais également les toxines non hydrosolubles, liées à l'albumine [255].
- Au cours de l'insuffisance hépatique, il existe en effet une accumulation de toxines et de médiateurs non hydrosolubles qui ne sont pas (ou peu) épurés par les systèmes conventionnels.

### **a. Circuit d'épuration extracorporelle :**

- Le système est composé du moniteur MARSTM qui fonctionne en dérivation d'un système d'épuration extrarénale conventionnelle (dialyse ou hémofiltration continue).
- Le système MARS est maintenant compatible avec la plupart des systèmes d'hémofiltration continue ou d'hémodialyse discontinue.
- L'ensemble du système est constitué de trois circuits :
  - (a) un circuit sanguin extracorporel ou « circuit sang » ;
  - (b) un « circuit albumine » ;
  - (c) un « circuit dialysat ».
- L'accès vasculaire est comparable à celui d'un accès pour une épuration standard, c'est-à-dire un cathéter veineux à double courant.
- Une circulation sanguine extracorporelle est établie en utilisant la pompe à sang de l'appareil d'épuration extrarénale. Le sang traverse les capillaires de la membrane MarsFlux<sup>TM</sup>. Il s'agit d'une membrane

semi-perméable synthétique (polysulfone) laissant passer les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 50 kDa. Une anticoagulation du circuit sanguin est fortement recommandée afin d'éviter les thromboses au niveau de la membrane d'épuration.

- De l'autre côté de cette membrane, circule en sens inverse du sang du patient un dialysat enrichi avec de l'albumine à 20 % (albumine humaine). La concentration élevée en albumine de ce dialysat (15 % environ) est à l'origine d'un passage à travers la membrane MarsFlux™ des toxines liées à l'albumine dans le sang du patient vers le dialysat enrichi en albumine. Des substances hydrosolubles, de faible poids moléculaire, passent également dans le dialysat. L'albumine du dialysat, ainsi chargée en toxines, subit ensuite un traitement qui permet l'élimination des toxines en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. L'albumine du dialysat est ainsi régénérée et peut ensuite recirculer et se charger à nouveau de toxines au niveau de la membrane MarsFlux™. Le circuit albumine fonctionne en circuit fermé.
- Le troisième circuit (circuit dialysat) complète le système. Il s'agit d'un système d'épuration extrarénale conventionnel (hémodialyse ou hémofiltration), branché en dérivation du circuit albumine. Ce système permet une épuration complémentaire des substances hydrosolubles du sang du patient



Figure 27 : Moniteur MARS™ [256].

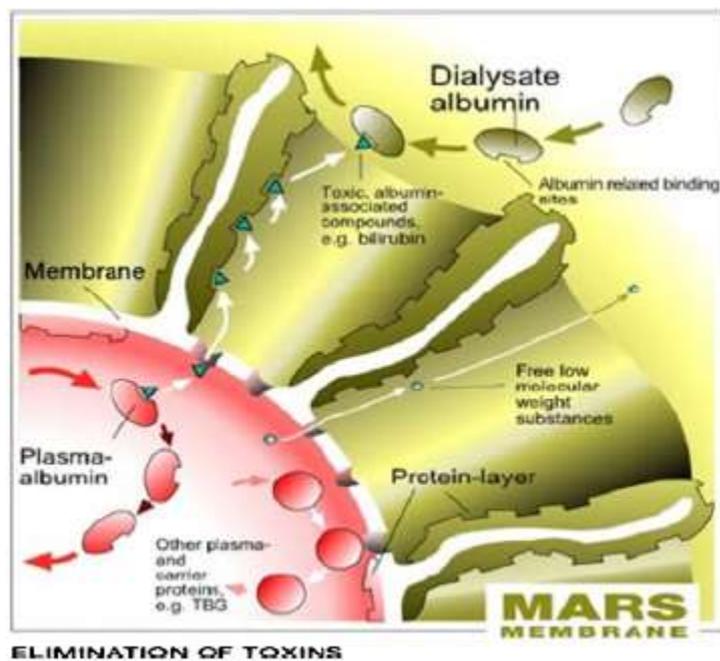


Figure 28 : Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFlux™ [256].

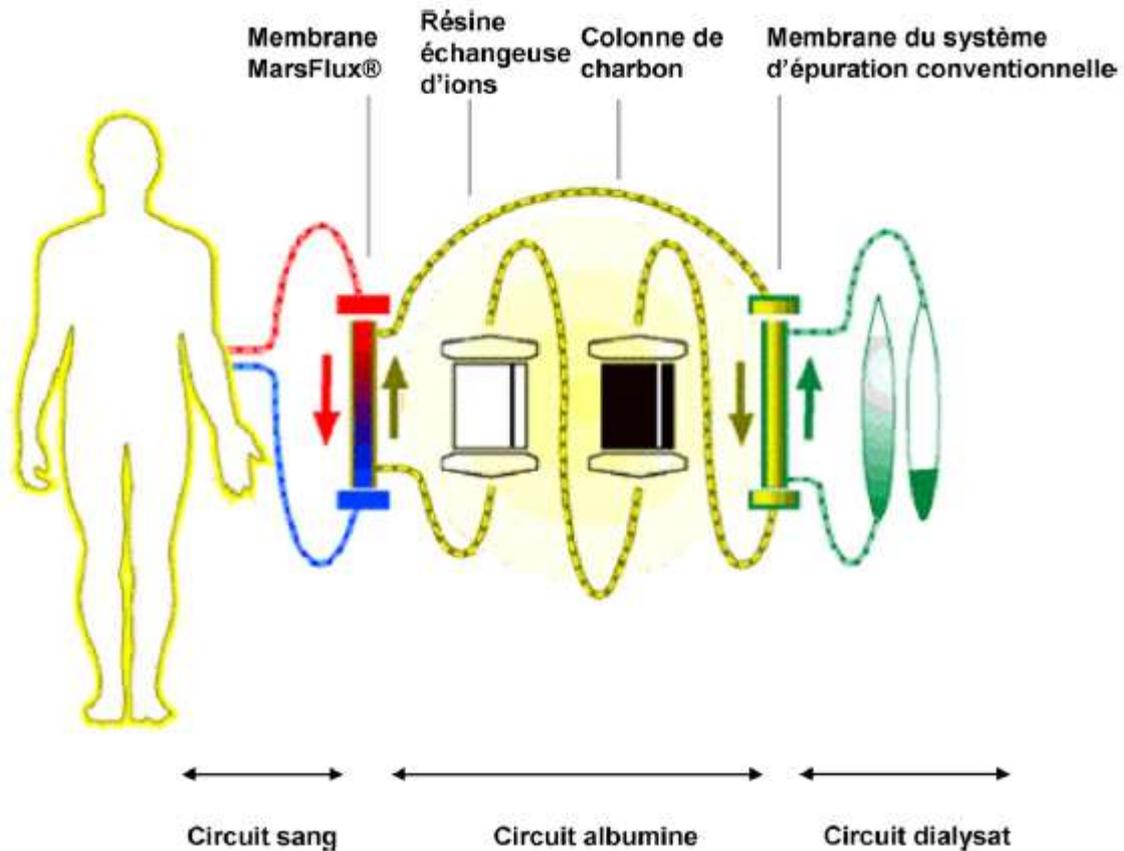


Figure 29 : Les différents circuits du système MARS™ [256].

**b. Substances épurées :**

- Les substances épurées par le système MARS™ sont des substances de faible poids moléculaire (<50–60 kDa), liées à l'albumine (via la membrane spécifique) ou hydrosolubles (via la membrane d'épuration conventionnelle). Le tableau 20 résume les principales substances épurées et potentiellement impliquées dans la physiopathologie de l'insuffisance hépatique. Il faut toutefois noter qu'aucune étude n'a comparé les capacités d'épuration du système MARS™ à celles de systèmes d'épuration conventionnelle.

- De plus, la nature des toxines non hydrosolubles impliquées dans les complications de l'insuffisance hépatique (encéphalopathie, œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatique aiguë, syndrome hépatorénal et instabilité hémodynamique) n'est pas connue avec précision.

**Tableau 20 : Molécules accumulées au cours de l'insuffisance hépatique et impliquée dans ses manifestations.**

Molécules hydrosolubles	Molécules non hydrosolubles, liées à l'albumine plasmatique
Créatinine	Bilirubine
Urée	Acides biliaires
Ammoniac	Tryptophane
Lactates	Acides gras à chaîne moyenne et à chaîne légère
	Acides aminés aromatiques
	Mercaptans
	Cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL4, IL6, IL8, IFN $\gamma$ )
	Benzodiazépines endogènes
	Monoxyde d'azote

## 2. Tolérance :

- L'expérience passée montre que chez les patients cirrhotiques, l'hémodialyse intermittente s'accompagne fréquemment d'épisodes d'hypotension qui peuvent être responsables d'une ischémie hépatique et aussi réduire la perfusion rénale, induisant ainsi un cercle vicieux.
- Plusieurs travaux ont montré qu'à l'inverse de la tolérance circulatoire de l'hémodialyse intermittente, la tolérance hémodynamique du système MARSTM était bonne chez ces patients [257,258]. La tolérance

hémodynamique est également bonne chez les sujets ayant une insuffisance hépatique aiguë.

- Comme tout système comportant une circulation extracorporelle, le système MARSTM expose au risque de troubles de l'hémostase (thrombopénie, diminution des facteurs de coagulation et du fibrinogène, coagulation intravasculaire disséminée). Une baisse de l'hématocrite, nécessitant l'administration de produits sanguins est relativement fréquente, de l'ordre de 10 à 40 % [259,260]. Elle peut conduire à l'arrêt prématuré des séances d'épuration. Lorsque les troubles de l'hémostase sont majeurs avant le début de la séance, la réalisation de celle-ci sans avoir recours à une anticoagulation du circuit peut réduire le risque de complication hémorragique.

### **3. Objectifs au cours de l'IHA :**

- L'insuffisance hépatique aiguë résulte d'une altération rapide et majeure des différentes fonctions du foie, installée dans un intervalle de temps court, variant de quelques jours à quelques semaines. Les manifestations de l'insuffisance hépatique aiguë associent des manifestations directement liées aux lésions hépatiques et des manifestations traduisant le dysfonctionnement d'autres organes. Il s'agit essentiellement de manifestations neurologiques (encéphalopathie hépatique, hypertension intracrânienne et œdème cérébral engageant à court terme, le pronostic vital), de manifestations cardio-circulatoires (vasoplégie, syndrome d'hypercinésie circulatoire et défaillance hémodynamique) et rénale. La transplantation hépatique en urgence représente le seul traitement efficace et durable des formes les plus graves d'insuffisance hépatique. Le délai nécessaire à l'obtention d'un greffon compatible (dépassant

parfois 48 heures), le recours à une chirurgie lourde et la nécessité d'utiliser une immunosuppression à vie après transplantation ont incité des équipes à utiliser le système MARSTM dans ces situations. Les objectifs théoriques du MARSTM sont alors de réduire le risque de décès pendant la période d'attente d'un donneur (principalement du fait de l'œdème cérébral), d'optimiser le malade pour la transplantation en urgence en stabilisant l'hémodynamique et de façon plus hypothétique, de favoriser la régénération hépatique et la guérison spontanée, permettant ainsi de surseoir à la transplantation.

#### **4. Résultats attendus :**

##### **a. Encéphalopathie et œdème cérébral :**

- Les données dans la littérature concernant l'intérêt du système MARS<sup>TM</sup> au cours des manifestations neurologiques associées à l'insuffisance hépatique aiguë sont peu nombreuses. Certaines études ont montré que le système MARS<sup>TM</sup> pouvait avoir un effet bénéfique sur les troubles neurologiques avec une amélioration de la vigilance et du score de Glasgow [261,262]. Un effet bénéfique sur l'œdème cérébral avec une diminution de la pression intracrânienne a été également suggéré [263]. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés par d'autres et des études supplémentaires sont nécessaires.

**b. Anomalies circulatoires :**

- Les techniques de dialyse conventionnelle intermittente sont généralement mal tolérées sur le plan circulatoire chez les patients ayant une insuffisance hépatique aiguë, avec de fréquents épisodes d'hypotension.
- Deux études ont montré que le système MARSTM, à l'inverse, permettait d'améliorer le syndrome hyperkinétique associé à l'insuffisance hépatique aiguë en augmentant les résistances vasculaires systémiques et en diminuant le débit cardiaque [264,265].
- Les données concernant l'effet sur la pression artérielle sont contradictoires, mais il est démontré que le système MARSTM ne provoque pas de diminution de la pression artérielle moyenne. À distance de la séance, l'effet bénéfique de l'épuration sur l'hémodynamique disparaît.

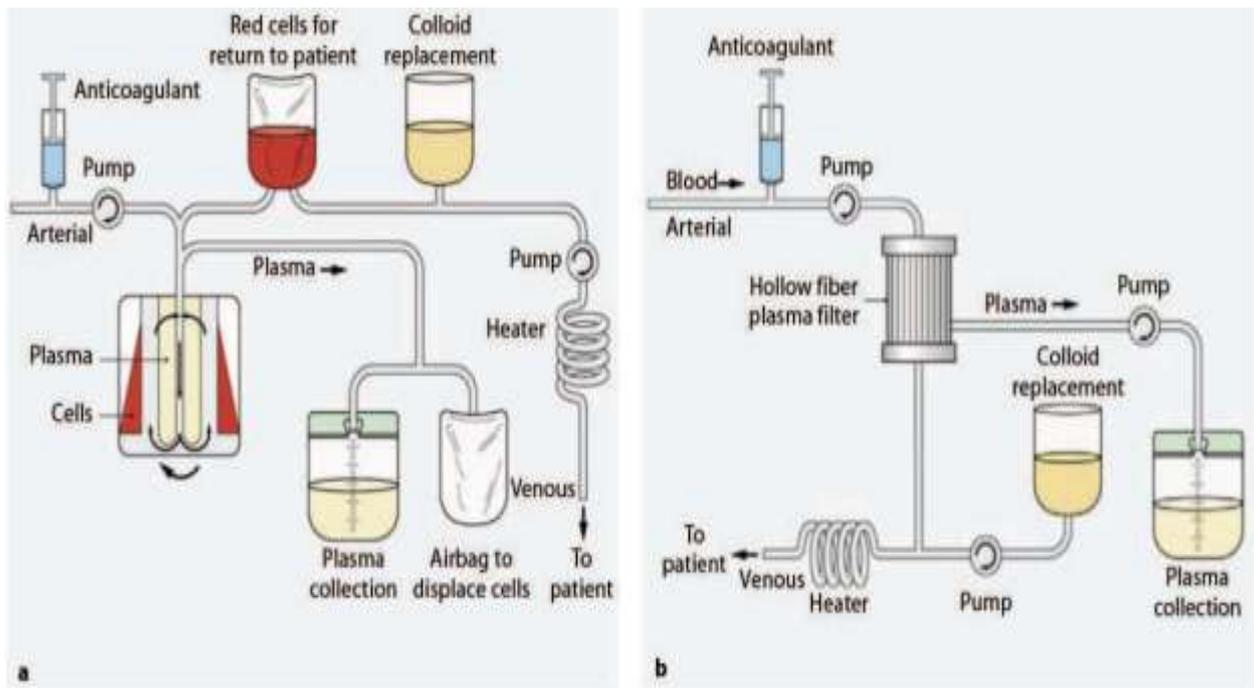
**c. Survie :**

- Il n'existe pas dans la littérature d'études contrôlées comportant des effectifs suffisants pour conclure que le système MARSTM améliore l'accès à la transplantation ou améliore les chances de guérison spontanée.
- Une étude française récente comparant une série de 15 patients traités par MARSTM à une série historique de patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et ayant reçu un traitement conventionnel a suggéré que le traitement par MARSTM est associé à une augmentation significative du taux de guérison spontanée (sans transplantation) [262]. Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études.
- Une étude prospective, contrôlée, randomisée multicentrique (étude Fulmar), incluant 102 patients présentant une hépatite fulminante et les critères de transplantation hépatique en urgence, n'a pas montré d'amélioration significative de la survie, à six mois, chez les patients traités par MARSTM et

traitement standard contre traitement standard seul (84,9 % versus 75,5 %). Cependant, une augmentation non significative était observée dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite fulminante au paracétamol (survie à six mois : 85 % chez les patients traités par MARSTM versus 68,4 % chez les patients recevant un traitement standard [9]).

## **B. Échanges plasmatiques à haut débit [9] :**

- Au cours des hépatites fulminantes, l'accumulation de toxines et la diminution de la capacité de synthèse des facteurs de la coagulation, du complément et de lipoprotéines pourraient intervenir dans la survenue d'une défaillance multiviscérale (DMV). Par ailleurs, la présence d'un SIRS accélère l'apparition ou la progression d'une encéphalopathie hépatique, d'une DMV et augmente la mortalité. Ainsi, l'objectif au cours de la prise en charge des hépatites fulminantes est d'éviter ou de limiter l'apparition d'une DMV jusqu'à ce que le foie régénère, ou jusqu'à la transplantation hépatique.
- Récemment, une étude contrôlée, randomisée, incluant 182 patients, a montré que les échanges plasmatiques à haut débit augmentaient la survie sans transplantation en diminuant probablement l'activation immune et en améliorant la DMV. Cependant, cette étude comporte plusieurs limitations (période d'inclusion des patients, timing des échanges plasmatiques, etc.).



Echange plasmatique par centrifugation.  
*Pusey et al., Blood Purif 2012;33:190-198.*

Echange plasmatique par filtration.

Figure 30 : Techniques de plasmaphérèse [266].

# CHAPITRE 7 : EVOLUTION ET PRONOSTIC

## **I. PRONOSTIC:**

### **A. Facteurs pronostiques:**

- Le modèle idéal pour prédire le pronostic est celui qui garantirait que tous les patients qui ont besoin d'une greffe hépatique en reçoivent une (valeur prédictive positive), et que tous les patients qui survivrait n'en reçoivent pas (valeur prédictive négative), mais jusqu'à aujourd'hui, aucun modèle permettant ces résultats n'existe [267].
- Dans une analyse rétrospective de 97 enfants admis à l'unité d'hépatologie pédiatrique de l'hôpital de Birmingham en Royaume-Uni, une analyse des données a identifié des facteurs prédictifs significatifs du décès ou de la nécessité de transplantation hépatique qui sont comme suit : le délai d'apparition de l'encéphalopathie hépatique > 7 jours, temps de Quick > 55 secondes et

ALAT  $\leq$  2384 UI / L à l'admission [41].

- Une autre étude menée par l'Université de Californie / Los Angeles sur 66 patients a identifié les facteurs suivants comme étant prédictifs de mauvais pronostic : l'œdème cérébral, l'augmentation de la bilirubine associée à une baisse des aminotransférases sériques, l'augmentation du TP ne répondant pas aux transfusions de PFC, et le retard d'apparition de l'encéphalopathie [268].
- Une étude récente de Denver, Colorado, élargissant l'expérience des chercheurs avec un score de LIU (Liver Injury Unit) basé sur la bilirubine totale, l'INR, l'ammoniémie à l'admission et le pic d'ammoniémie, semble prédire efficacement la survie sans transplantation hépatique; cependant, d'autres analyses prospectives seront nécessaires pour confirmer ces

résultats [269].

- Les facteurs prédictifs de mauvais pronostic après transplantation hépatique dans l'étude de base de données SPLIT incluait l'âge <1 an, l'encéphalopathie de grade 4 et la nécessité d'une dialyse avant la transplantation [247].

### 1. Age :

- Un âge < 1 an a été décrit comme étant un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs études notamment dans l'étude du PALF SG menée sur 348 enfants atteints d'IHA [5].

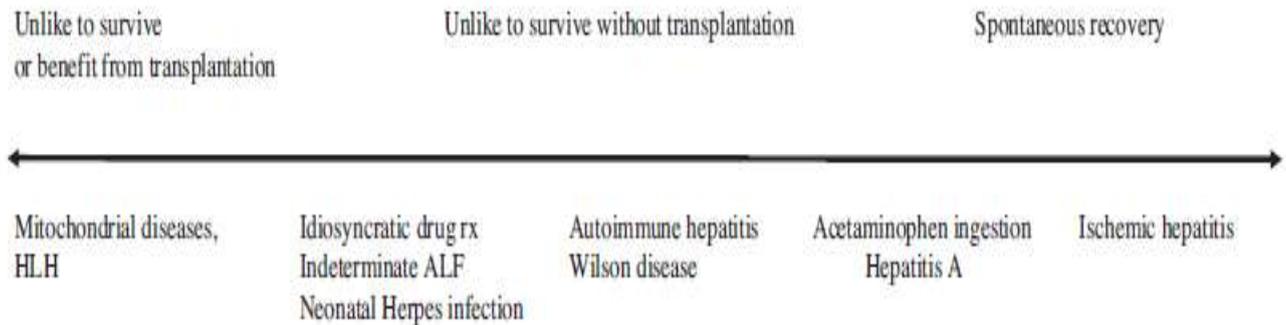
**Tableau 21 : Répartition des patients selon leur âge et évolution.**

Age	Survie	Décès
Nourrisson < 2 an	100%	0%
Enfant 2 – 12 ans	55%	45%
Adolescent > 12 ans	50%	50%

- Dans notre série, l'âge n'apparaît pas être un facteur pronostique significatif, avec un rapport survie/décès proche de 1 dans les catégories des enfants et adolescents. Un seul nourrisson a été inclus dans notre série, et a survécu dans les suites de sa maladie.

### 2. Etiologie :

- La survie sans transplantation hépatique était plus élevée dans le groupe d'enfants dont l'IHA était due à une intoxication au paracétamol (94%), contrairement aux autres intoxications médicamenteuses (41%), maladies métaboliques (44%) ou causes indéterminées (43%) [135].



**Figure 31 : Spectre d'évolution de l'IHA selon l'étiologie [58].**

- Ce spectre permet de classer les différentes étiologies en 3 catégories : récupération spontanée, survie nécessitant une transplantation hépatique, survie peu probable après transplantation hépatique.
- Dans notre série, les hépatites virales et l'intoxication au paracétamol constituent deux étiologies principales, et selon ce spectre, on note leur présence à mi chemin entre une récupération spontanée et une survie après TH. Les causes indéterminées quant à elles ont plus tendance à survivre après TH.
- Dans notre série, les résultats attendus fusionnent avec les résultats du spectre, 66,66% des cas d'hépatite A ont survécu après un support des différents organes.
- Les résultats retrouvés concernant l'intoxication au paracétamol rejoignent les résultats des différentes séries observationnelles. A l'opposé, le cas de notre série dont le diagnostic étiologique était indéterminé, a survécu après une prise en charge adaptée.

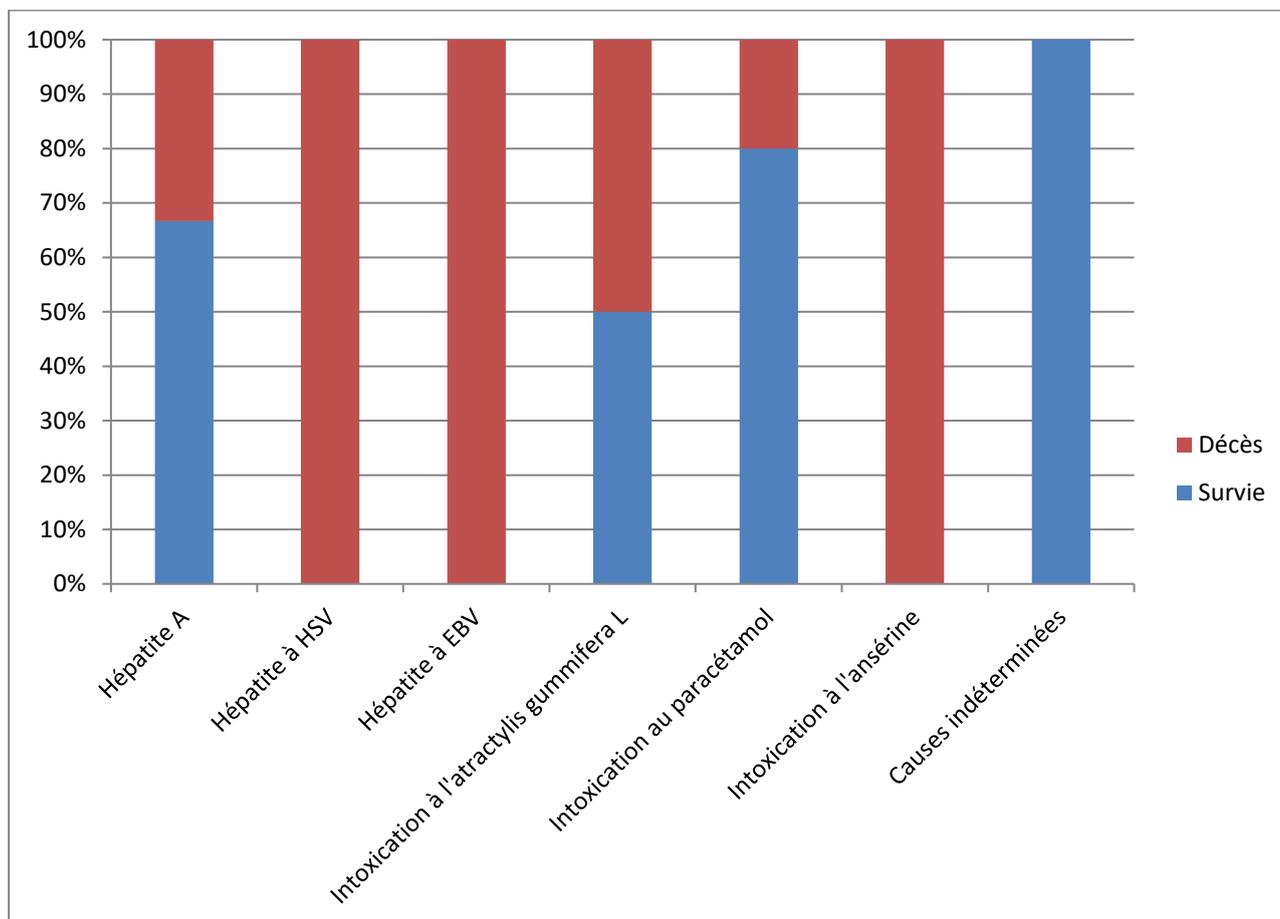


Figure 32 : Répartition des patients selon l'étiologie et l'évolution.

### 3. L'encéphalopathie :

- Elle constitue l'un des facteurs de mauvais pronostic significatifs surtout dans le cas des grades 3 et 4. Un délai d'apparition de l'encéphalopathie > 7 jours par rapport aux premiers symptômes est prédicteur de mauvais pronostic.

**Tableau 22: Répartition des patients selon l'EH et l'évolution**

Grade d'EH	Vicky L. Ng		Notre série	
	Survie sans TH	Décès sans TH	Survie sans TH	Décès sans TH
<b>A</b>				
<b>l'admission :</b>	64%	5%	100%	0%
<b>Grade 1</b>	50%	7%	44,44%	55,56%
<b>Grade 2</b>	55%	16%	50%	50%
<b>Grade 3</b>	37%	34%	0%	100%
<b>Grade 4</b>				
<b>Maximal :</b>				
<b>Grade 1</b>	72%	2%	100%	0%
<b>Grade 2</b>	61%	3%	100%	0%
<b>Grade 3</b>	44%	10%	66,66%	33,33%
<b>Grade 4</b>	27%	34%	0%	100%

- L'étude menée par Vicky L. Ng et al [40] sur 769 patients du PALFSG, a classé les patients en 3 catégories : survie sans TH, décès sans TH, survie après TH. Les résultats sus cités sont ceux des patients non transplantés vu qu'aucun patient de notre série n'a été transplanté.

- Dans notre série, les patients avec un grade 1 initial ou maximal avaient une bonne évolution avec une survie à 100%. Un grade 2 ou 3 à l'admission est de mauvais pronostic par rapport à une évolution vers un grade 2 ou 3 durant l'hospitalisation avec une survie de 44,44% versus 100%, et 50% versus 66,66% pour les grade 2 et 3 respectivement.
- Pour Vicky L. Ng [40], et contrairement aux résultats retrouvés dans notre série, une admission avec un grade 2 d'EH avait un taux de décès très bas à 7%, ce qui est expliqué par l'apport de la transplantation hépatique qui a permis de sauver 43% des enfants de cette catégorie. Une évolution vers le grade 3 avait montré des chiffres d'enfants décédés inférieurs à ceux dont l'admission était directement en grade 3 (10% versus 16%), ce qui rejoint nos résultats.

#### **4. Paramètres biologiques :**

- Les paramètres biologiques reflètent le degré de souffrance hépatique et peuvent donner une idée sur le pronostic, mais restent peu fiables par rapport à d'autres facteurs pronostiques.
- Un prolongement du temps de Quick s'est avéré être un prédicteur d'un mauvais pronostic en cas d'hépatite fulminante [152]
- Rivera-Penera et al. a noté que chez les enfants n'ayant pas reçu de transplantation hépatique, les non-survivants avaient une moyenne de bilirubine totale significativement plus élevée et un taux d'ALAT et d'ASAT plus bas par rapport aux survivants [268].
- Pour Lee WS, les enfants décédés ou ceux chez qui la TH était indiquée avait une tendance à avoir une bilirubinémie plus élevée et une ALAT plus basse [41]. Ils avaient également noté que les enfants ayant une fonction synthétique du foie altérée (albumine basse et TP bas) étaient moins

- susceptibles de se rétablir spontanément. En plus, les enfants qui avaient des taux de transaminases bas avec augmentation de la bilirubinémie et prolongement du TP étaient plus susceptibles de nécessiter une TH.
- Dans notre étude, il n'y avait pas de différence concernant la bilirubinémie entre le groupe des survivants et celui des décédés avec une bilirubinémie moyenne à 164 mg/l versus 160 mg/l successivement. Ces chiffres restent cependant élevés et rejoignent les résultats de Lee WS [41] qui considère la bilirubinémie totale >90 mg/l comme facteur de mauvais pronostic.
  - Contrairement aux résultats retrouvés par Lee WS [41], où le taux d'ALAT  $\leq$  2384 UI/l est considéré comme facteur de mauvais pronostique, les résultats de notre série avaient montré un taux moyen d'ALAT à 2668 UI/l dans le groupe des décédés versus 1540 UI/L dans le groupe des survivants.
  - Dans notre étude, le TP était plus bas dans le groupe des décédés atteignant 20% de moyenne, versus 31% dans le groupe des survivants.

## **B. Scores pronostiques :**

- Plusieurs scores pronostiques pour adultes ont été validés en matière d'IHA chez l'adulte et sont couramment utilisés avec des résultats mixtes, notamment les critères du King's College et le score MELD (Model for End-stage Liver Disease) [270,271].
- Le score SOFA ( Sequential Organ Failure Assessment) a été utilisé comme un marqueur de triage dans le contexte d'insuffisance hépatocellulaire aigue [272]. Cependant, ce score n'a pas été suffisamment validé pour lui permettre d'influencer la prise de décision en matière de transplantation hépatique.
- Le score PELD (Pediatric End-stage Liver Disease) a été utilisé comme un prédicteur de la mortalité chez les enfants avec hépatopathie chronique

- répertoriée pour éventuelle transplantation hépatique; cependant, l'expérience avec le score PELD en cas d'IHA chez l'enfant reste limitée [273].
- Le PALFSG a utilisé sa base de données pour valider les critères du King's College chez les enfants atteints d'IHA non liée au paracétamol [241]. La sensibilité et la valeur prédictive positive étaient significativement inférieure à l'étude originale du King's College. L'étude a montré que les critères du King's College n'a pas prédit de manière fiable le décès chez les enfants atteints d'IHA.
  - Un autre score pronostique utilisé est le score LIU (Liver Injury Unit) qui utilise les valeurs maximales lors de l'admission à l'hôpital de la bilirubine totale et du TP/ INR pour stratifier les patients en un risque faible, modéré et élevé de décès ou du besoin d'une transplantation hépatique [242]. Le score LIU peut être un outil utile et dynamique pour prédire les résultats cliniques en matière d'IHA chez l'enfant [242].
  - À ce jour, aucun score pronostique ne permet de prédire l'évolution avec une certitude absolue et être universellement applicable à tous les enfants atteints d'IHA quelque soit leur étiologie.

## **II. EVOLUTION :**

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

### **A. Evolution favorable :**

#### **1. Evolution spontanément favorable:**

- Le degré de récupération de la fonction hépatique est fonction de l'étiologie de l'IHA. La récupération est généralement complète si l'IHA est due à une hépatite A ou à un facteur médicamenteux. Par contre, si elle est causée par une hépatite B ou C, les lésions hépatiques ont plus de risque d'évoluer vers la chronicité.
- Dans notre étude, 2 patients parmi les 3 patients atteints d'hépatite A a bien évolué, de même pour 4 cas d'intoxication au paracétamol et 2 cas d'intoxication d'*atractylis gummifera* L.

## **2. Evolution favorable après transplantation :**

- Après transplantation pour hépatite à virus B, des immunoglobulines anti-HBs sont administrées parallèlement à la vaccination contre le virus B. Cette façon de faire vise à prévenir l'infection du greffon, laquelle ne récidive jamais de façon fulminante.
- Les hépatites graves à virus A ne récidivent pas sur le greffon.
- Les hépatites auto-immunes guérissent en règle générale sans séquelle.
- Les maladies métaboliques, comme la tyrosinémie héréditaire et le déficit en ornithine-carbamyl-transférase, sont définitivement guéris après transplantation hépatique (dans la tyrosinémie, le syndrome de Fanconi disparaît en général avec la greffe du foie seul. IL en est de même de la maladie de Wilson ; dans ce dernier cas, des séquelles résiduelles neurologiques peuvent toutefois persister.

## **B. Evolution défavorable :**

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

# CHAPITRE 8 :

# PREVENTION

- Lorsqu'une personne a été exposée au virus de l'hépatite A, la prévention de l'entourage du patient se fait par l'injection d'une immunoglobuline qui contient des anticorps contre le VHA. Les voyageurs et les personnes à risque peuvent se faire vacciner contre l'hépatite A. Les deux vaccins disponibles, le Havrix ou Avaxim confèrent une protection de 10 ans. Un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, le Twinrix est également disponible dans certains pays.
- La prévention de l'hépatite à virus B débute tout d'abord par le dépistage des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs. Chez les femmes à risque, ce dépistage devrait être systématique. Chez le nouveau-né de mère porteuse de l'antigène HBs, la sérovaccination dans les trois premières heures de vie du nouveau-né est impérative. Une deuxième dose vaccinale doit être réalisée le trentième jour de vie, puis une troisième le soixantième jour. Celles-ci sont associées à l'injection de gammaglobulines spécifiques anti-HBs si la mère est Ag HBe positif. Un rappel est nécessaire à un an pour conférer une immunité durable. La grossesse n'est pas une contre-indication à la vaccination. Il faut également insister sur la vaccination de tous les sujets appartenant à un groupe à haut risque.
- La survenue d'une hépatite aiguë durant les premiers mois de grossesse doit faire rechercher une infection par le virus de l'hépatite A et de l'hépatite B, par le CMV et la toxoplasmose.
- L'hépatite à virus A ne comporte pas de risque pour le fœtus; s'il s'agit d'une hépatite B, les analyses sérologiques seront répétées jusqu'à l'apparition des anticorps anti-HBs. Si l'antigène HBs persiste, les mesures préventives décrites plus haut doivent être instaurées. La survenue d'une hépatite B en fin de grossesse implique elle aussi la sérovaccination.

- La découverte d'une infection à CMV amène à discuter une interruption de grossesse. Enfin, une toxoplasmose doit être traitée.
- Concernant la leishmaniose, Il n'existe pour le moment aucun vaccin ni de médicament prophylactique. On utilise généralement des dérivés de l'antimoine ou des diamidines (sels de pentamidine) par voie intramusculaire le plus souvent. Les seules mesures prophylactiques individuelles efficaces consistent aujourd'hui en l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes rémanents, les seules qui ne laissent pas passer les phlébotomes.
- Le traitement préventif des insuffisances hépatiques d'origine métabolique, comme la galactosémie et l'intolérance héréditaire au fructose, repose sur la suppression du sucre responsable du régime. Un régime restreint en protéines permet de limiter des épisodes de décompensation dans les déficits en ornithinecarbamyl- transférase. Enfin les décompensations aiguës de la maladie de Wilson sont prévenues par un traitement à la D-pénicillamine.

# CONCLUSION

- L'IHA chez l'enfant représente l'une des pathologies pédiatriques les plus graves, mais reste toujours rare. C'est une pathologie médico-chirurgicale qui nécessite une approche multidisciplinaire rapide et intensive afin d'identifier le plutôt possible l'étiologie, et prévenir ou traiter les complications majeures avec l'espoir que la fonction hépatique s'améliore ou que la transplantation hépatique s'effectue.
- Les étiologies d'insuffisance hépatocellulaire aigue se répartissent en six catégories (infectieuses, métaboliques, toxiques, dysimmunes, oncologiques, vasculaires) dont la fréquence varie en fonction de l'âge avec une nette prédominance des étiologies infectieuses dans notre contexte. Cependant, une proportion importante d'insuffisance hépatique reste de diagnostic étiologique indéterminé.
- Malgré les progrès récents en matière de soins intensifs et l'amélioration des résultats observés au cours des dernières décennies, la prise en charge de l'IHA chez l'enfant en unité de soins intensifs reste mal définie en raison sa rareté et son hétérogénéité.
- Les options de traitement actuelles sont basées essentiellement sur le traitement symptomatique et le support des différents organes.
- Les études futures sur la gestion d'IHA chez l'enfant, devraient être conçues par des spécialistes de plusieurs disciplines y compris les pédiatres hépatologues et les réanimateurs pédiatriques. Augmenter la disponibilité de foie pour transplantation, développer de meilleurs scores pronostiques, et développer de méthodes efficaces de support hépatique, restent les principaux objectifs pour améliorer le taux de survie globale.

# RESUME

## Résumé

L'insuffisance hépatocellulaire aiguë (IHA) de l'enfant est une dysfonction hépatique sévère rapidement évolutive associée à une défaillance multi-viscérale avec ou sans encéphalopathie hépatique et sans maladie hépatique chronique.

Ce travail a pour but d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques chez les enfants atteints d'insuffisance hépatocellulaire aigue sévère hospitalisés au service de réanimation mère et enfant du CHU Hassan II de Fès, d'évaluer les modalités de la prise en charge thérapeutique, et d'analyser le profil évolutif notamment les principales complications survenues chez les enfants en insuffisance hépatocellulaire aigue sévère.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, non interventionnelle, incluant tous les cas d'enfants avec un âge inférieur à 16 ans, présentant une insuffisance hépatocellulaire aigue sévère, et ayant été hospitalisés au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/01/2009 au 31/05/2020. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des malades, et traitées à l'aide de Microsoft office Excel 2016. Les résultats ont été exprimés en nombre, pourcentage, en moyenne  $\pm$  écart-type.

Nous avons recensé 16 cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue sévère de l'enfant, avec une moyenne d'âge de  $9.03 \pm 4,82$  ans, et une prédominance masculine à 56.25%. Les principaux motifs de consultation étaient le trouble de conscience en premier, suivi par l'ictère et les vomissements.

Le tableau clinique était dominé par l'ictère et l'encéphalopathie hépatique qui étaient constants et par des signes généraux comme l'asthénie et la fièvre dans 56.25% et 25% des cas respectivement, ainsi que par des signes digestifs incluant les diarrhées et les vomissements dans 50% des cas.

Sur le plan biologique, la cytolyse et la cholestase hépatiques avec un taux de prothrombine (TP) < 50% étaient présents chez tous les patients, une hypoglycémie dans 62.5% des cas, et une insuffisance rénale aigue chez 31,25% des patients.

Les étiologies dans notre étude concernaient essentiellement les causes toxiques (62,5% des cas) comportant l'intoxication au Paracétamol (31.25%), à l'Actraclytis Gummifera L et à l'ansérine. Les étiologies infectieuses (31.25%) venaient en deuxième position, incluant : l'hépatite A (18.75%), l'Epstein Barr Virus et l'Herpès simplex virus. Dans 6.25% des cas, l'étiologie de l'insuffisance hépatocellulaire restait indéterminée.

L'encéphalopathie hépatique et la coagulopathie représentaient les principales complications, présentes chez 100% des patients, suivies par les troubles métaboliques et hydro-électrolytiques chez 75% des patients, et par l'insuffisance rénale aigue et les complications cardiovasculaires dans 31.25% des cas chacune.

La prise en charge de l'IHA de l'enfant nécessite une approche multi disciplinaire et codifiée afin d'offrir au patient les meilleures chances de survie. La prise en charge de l'encéphalopathie consistait dans tous les cas à dépister par un doppler transcrânien toute hypertension intracrânienne (HTIC) dont le traitement doit être rapide et approprié. 43.75% des patients ont été intubés pour les troubles de conscience, parmi eux, 25% des cas présentaient une HTIC et ont bénéficié d'optimisation de la perfusion cérébrale (sédation et vasoconstricteurs) et d'osmothérapie (mannitol et sérum salé hypertonique).

Sur le plan hémodynamique, l'optimisation de la volémie était la règle, un support vasopresseur par la noradrénaline était nécessaire chez 43.75% des patients, et les diurétiques étaient utilisés chez 6.25% des patients. Dans notre série, on a pu eu recours à l'épuration extrarénale.

Le traitement spécifique permet dans certains cas d'inverser l'évolution de l'IHA,

ce qui est le cas de la N-acétylcystéine qui a permis la survie de 80% des patients avec une intoxication au paracétamol.

Dans notre contexte, la transplantation hépatique reste toujours un défi dans le cadre urgent de l'IHA, son usage permettra d'améliorer les chiffres de survie qui sont de 56.25% dans notre étude.

## **Abstract**

Pediatric acute liver failure (PALF) is a rapidly progressive severe hepatic dysfunction associated with multi-organ failure with or without hepatic encephalopathy and without chronic liver disease.

The aim of this work is to study the epidemiological, clinical and paraclinical characteristics in children with severe acute liver failure hospitalized in the mother and child intensive care unit of the CHU Hassan II in Fez, to assess the treatment modalities, and to analyze the evolving profile, in particular the main complications that have arisen in children with severe acute liver failure.

This is a non-intervention, descriptive and retrospective study, including all cases of children under 16 years of age, with severe acute liver failure, who have been hospitalized in the mother and child intensive care unit in CHU Hassan II of Fez, during the period from 01/01/2009 to 05/31/2020. Data were collected from patient medical records and processed using Microsoft office Excel 2016. Results were expressed as number, percentage, average  $\pm$  standard deviation.

We identified 16 cases of severe acute liver failure in children, with an average age of  $9.03 \pm 4.82$  years, and male predominance at 56.25%. The main reasons for consultation were disturbance of consciousness first, followed by jaundice and vomiting. The clinical picture was dominated by jaundice and hepatic encephalopathy which were constant and by general signs such as asthenia and fever in 56.25% and 25% of cases respectively, as well as by digestive signs including diarrhea and vomiting in 50% of cases.

Biologically, hepatic cytolysis and cholestasis with prothrombin (PT)  $<50\%$  was present in all patients, hypoglycemia in 62.5% of cases, and acute renal failure in 31.25% of patients.

The aetiologies in our study mainly concerned toxic causes (62.5% of cases) including intoxication with paracetamol (31.25%), *Actraclytis Gummifera* L and anserine. Infectious etiologies (31.25%) came second, including: hepatitis A (18.75%), Epstein Barr Virus and Herpes simplex virus. In 6.25% of cases, the etiology of acute liver failure was not known.

Hepatic encephalopathy and coagulopathy were the main complications, present in 100% of patients, followed by metabolic and electrolyte disturbances in 75% of patients, and by acute renal failure and cardiovascular complications in 31.25% of cases each.

The management of the PALF requires a multidisciplinary and codified approach in order to offer the patient the best chances of survival. The management of the encephalopathy consisted in all cases of screening by transcranial doppler any intracranial hypertension , the treatment of which must be rapid and appropriate. 43.75% of the patients were intubated for consciousness disorders, among them, 25% of the cases presented an intracranial hypertension and benefited from optimization of cerebral perfusion (sedation and vasoconstrictors) and osmotherapy (mannitol and hypertonic saline).

Hemodynamically, optimization of blood volume was the rule, vasopressor support with noradrenaline was necessary in 43.75% of patients, and diuretics were used in 6.25% of patients. In our series, extrarenal purification was used.

The specific treatment allows in some cases to reverse the course of the PALF, which is the case of N-acetylcysteine which allowed the survival of 80% of patients with paracetamol intoxication.

In our context, liver transplantation still remains a challenge in the urgent context of the PALF, its use will improve survival figures which are 56.25% in our study.

### ملخص

الفشل الكبدي الحاد لدى الأطفال هو خلل كبدي حاد سريع التقدم مرتبط بفشل متعدد الأعضاء مع أو بدون اعتلال الدماغ الكبدي وفي غياب أمراض الكبد المزمنة.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصائص الوبائية والسريية والمجاورة للإكلينيكية عند الأطفال المصابين ب الفشل الكبدي الحاد في وحدة العناية المركزة للأم والطفل في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني في فاس ، لتقييم طرق العلاج ، وتحليل تطور الملف الشخصي ، ولا سيما المضاعفات الرئيسية التي نشأت عند الأطفال المصابين بالفشل الكبدي الحاد.

هذه دراسة وصفية غير تداخلية بأثر رجعي، ضمت جميع حالات الأطفال الذين نقل أعمارهم عن 16 عامًا ، والذين يعانون من الفشل الكبدي الحاد، والذين تم استشفائهم في وحدة العناية المركزة للأم والطفل في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني في فاس خلال الفترة الممتدة من 01/01/2009 إلى 31/05/2020. تم جمع البيانات من السجلات الطبية للمرضى ومعالجتها باستخدام Microsoft Office Excel 2016. تم التعبير عن النتائج في شكل أرقام ، نسبة مئوية ، معدلات  $\pm$  الانحراف المعياري.

حددنا 16 حالة من حالات الفشل الكبدي الحاد لدى الأطفال ، بمتوسط عمر  $9.03 \pm 4.82$  سنة ، وهيمنة الذكور 56.25%.

كانت الأسباب الرئيسية للاستشارة هي اضطراب الوعي أولاً ، يليه اليرقان والقيء. سيطرت على الصورة السريرية اليرقان واعتلال الدماغ الكبدي اللذان كانا ثابتين والعلامات العامة مثل الوهن والحمى في 56.25% و 25% من الحالات على التوالي ، وكذلك اضطرابات الجهاز الهضمي بما في ذلك الإسهال و القيء في 50% من الحالات.

بيولوجيًا ، انحلال الخلايا الكبدية والركود الصفراوي بمستوى البروثرومبين  $50 <$  % كان موجودًا في جميع المرضى ، ونقص السكر في الدم في 62.5% من الحالات ، والفشل الكلوي الحاد في 31.25% من المرضى.

تتعلق المسببات المرضية في دراستنا بالأسباب السامة (62.5% من الحالات) بما في ذلك التسمم بالباراسيتامول (31.25%) ، شوك العلك والمخينة. وجاءت المسببات المعدية (31.25%) في المرتبة الثانية وتشمل: التهاب الكبد أ (18.75%) ، فيروس إبتسائين بار وفيروس الهربس البسيط. في 6.25% من الحالات ، كانت أسباب فشل الخلايا الكبدية غير معروفة.

كان الاعتلال الدماغ الكبدي واعتلال التخثر من المضاعفات الرئيسية ، حيث ظهرت في 100% من المرضى ، تليها الاضطرابات الأيضية والكهارل في 75% من المرضى ، ثم الفشل الكلوي الحاد ومضاعفات القلب والأوعية الدموية في 31.25% من الحالات.

تتطلب إدارة الفشل الكبدي الحاد للطفل نهجًا متعدد التخصصات ومقننًا من أجل تزويد المريض بأفضل فرص البقاء على قيد الحياة. تألفت معالجة الاعتلال الدماغ في جميع حالات الفحص عن طريق دوبلر عبر الجمجمة لأي ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة ، والتي يجب أن يكون علاجها سريعًا ومناسبًا. تم تنبيب 43.75% من المرضى لاضطرابات الوعي ، من بينهم 25% من الحالات قدمت ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة واستفادت من تحسين التروية الدماغية (التخدير ومضيق الأوعية) والعلاج

بالتناضح (مانيتول ومحلول ملحي مفرط التوتر).

من الناحية الديناميكية الدموية ، كان تحسين حجم الدم هو القاعدة ، وكان دعم ضغط الأوعية بالنورأدرينالين ضروريًا في

43.75% من المرضى ، واستخدمت مدرات البول في 6.25% من المرضى. في سلسلتنا ، لم يتم استخدام التطهير خارج الكلية.

يسمح العلاج المحدد في بعض الحالات بعكس مسار الفشل الكبدي الحاد للطفل ، وهي حالة ان استيل سيسيتين التي سمحت بنجاة

80% من المرضى الذين يعانون من تسمم الباراسيتامول.

في سياقنا ، لا يزال زرع الكبد يمثل تحديًا في السياق العاجل للفشل الكبدي الحاد للطفل ، وسيؤدي استخدامه إلى تحسين

معدلات البقاء على قيد الحياة والتي تبلغ 56.25% في دراستنا.

# REFERENCES

- [1]. Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, et al.  
Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871—6.
- [2]. Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Duffy JP, Kattan O, Hong JC, et al.  
Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. *Ann Surg* 2009; 250:484—93.
- [3]. Devictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J, et al.  
Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156—62.
- [4]. Devictor D, Tissières P, Afanetti M, Debray D.  
Acute liver failure in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:430-7
- [5]. Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al.  
Acute liver failure in children: the first 348 patients in the Pediatric Acute Liver Failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8
- [6]. Poddar U, Thapa BR, Prasad A, Sharma AK, Singh K.  
Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child* 2002;87:54-6
- [7]. P. Ichai.  
Insuffisance hépatique aiguë sévère et hépatite fulminante. *EMC – AKOS (Traité de Médecine)* 2017;13(1):1-7 [Article 4-0376]
- [8]. Bernal W, Wendon J.  
Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013 Dec 26; 369(26):2525-34
- [9]. M. Afanetti , E. Gonzales, P. Tissières .  
Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant – 06/02/12 [4-060-B-10]

[10]. **Richardson PDI, Withrington PG.**

Physiologic regulation of the hepatic circulation. *Annu Rev Physiol* 1982;41:57–65.

[11]. **Richardson PDI, Withrington PG.**

Effects of intraportal infusions of hyper-tonics solutions on hepatic hemodynamics in doCg. *J Physiol* 1980;30:82–6.

[12]. **MacLaren R, Wilson SJ, Campbel A, Anderson D, Rocker G.**

Evaluation and survey of intravenous vitamin K1 for treatment of coagulopathy in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2001;21:175–82.

[13]. **Mion F, Minaire Y.**

Physiologie gastrique, hépatique, du grêle et du côlon. *Physiologie humaine*. Paris, Pradel, 1994:430–57

[14]. **Labaune JP. In: Labaune JP, ed.**

Pharmacocinétique. Principes fondamentaux. Paris, Masson, 1988:172–232

[15]. **Gascon MP, Dayer P, N, Benhamou JP, Bircher J, eds.**

Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford, Oxford Medical Publication, 1991:247–59.

[16]. **Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C.**

Extrahepatic propofol metabolism in man during an anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183–6.

[17]. **Kang Y, Marin D, Marquez J et al.**

Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth analg* 1985 ; 64(9) : 888

[18]. **Ferro D, Basili S, Lattuada A et al.**

Systemic clotting activation by low-grade endotoxemia in liver cirrhosis : a potential role for endothelial procoagulant activation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 29(5) : 434.

**[19]. Albornoz L, Alvarez D, Otao J et al.**

Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis : relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels. *J Hepatol* 1999 ; 30(3) : 451.

**[20]. Kemkes–Matthes B, Bleyl H, Matthes K.**

Coagulation activation in liver diseases. *Thrombosis Res* 1991 ; 64 : 253.

**[21]. Robson S, Kahn D, Kruskal J, Bird A, Kirsch R.**

Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1993 ; 18 : 853.

**[22]. Violi F, Ferro D, Basili S et al.**

Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993 ; 17 : 78.

**[23]. Laffi G, Marra F.**

Complications of cirrhosis : is endothelium guilty? *J Hepatol* 1999 ; 30(3) : 532

**[24]. Carr J.**

Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989;10:103

**[25]. Brailon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D.**

Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986 ; 27 : 1204.

**[26]. Liu H, Lee S.**

Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 14(6) : 600.

**[27]. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al.**

Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis : a randomised pilot study. *Gut* 2002 ; 50(1) : 90.

**[28]. Guevara M, Gines P, Bandi J, et al.**

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrom : effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998 ; 28(2) : 416

**[29]. Gimson A.**

Fulminant and late onset hepatic failure. *Br J Anaesth* 1996 ; 77:90.

**[30]. Jalan R, Shawcross D, Davies N.**

The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1175–81.

**[31]. Tofteng F, Jorgensen L, Hansen BA, Ott P, Kondrup J, Larsen FS.**

Cerebral microdialysis in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 2002;36:1333–40.

**[32]. Vaquero J, Chung C, Blei AT.**

Cerebral blood flow in acute liver failure: a finding in search of a mechanism. *Metab Brain Dis* 2004;19:177–94

**[33]. Williams R.**

Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl. 1):17—22.

**[34]. Wright G, Jalan R.**

Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* ;21:95—110.

**[35]. Bernuau J.**

Insuffisance hépatocellulaire aiguë. In : *Réanimation et médecine d'urgence*. Paris : Française ES, 1987.

**[36]. Bass N.**

Monitoring and treatment of intracranial hypertension. *Liver Transplantation* 2000 ; 6 (4) Suppl. 1 : S21.

**[37]. Ellis A, Wendon J.**

Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996; 16:379

**[38]. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al.**

Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Journal of Hepatology* 1990 ; 11 : 49.

**[39]. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al.**

Fungal infection : a common, unrecognised complication of acute liver failure. *Journal of Hepatology* 1991 ; 12 : 1.

**[40]. Vicky L. Ng, Ruosha. Li, Kathleen M. Loomes, Mike A. Leonis, David A. Rudnick, Steven H. Belle, and Robert H. Squires**

Outcomes of Children With and Without Hepatic Encephalopathy From the Pediatric Acute Liver Failure Study Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016

**[41]. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA.**

Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 May;40(5):575–81.

**[42]. Yankol Y, Ertugrul M, Kanmaz T, Mecit N, Ocak I, Durmaz O, Acarli K, Kalayoglu M.**

Management of Pediatric Acute Liver Failure in a Region With Insufficient Deceased Donor Support: A Single–Center Experience. *Exp Clin Transplant.* 2016 Oct;14(5):535–541.

**[43]. Di Giorgio A, Sonzogni A, Piccichè A, Alessio G, Bonanomi E, Colledan M, D'Antiga L.**

Successful management of acute liver failure in Italian children: A 16-year experience at a referral centre for paediatric liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2017 Oct;49(10): 1139–1145.

**[44]. Alam S, Lal BB, Khanna R, Sood V, Rawat D.**

Acute Liver Failure in Infants and Young Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. *Indian J Pediatr.* 2015 Oct;82(10):879–83.

**[45]. Silverio CE, Smithen–Romany CY, Hondal NI, Díaz HO, Castellanos MI, Sosa O.**

Acute liver failure in Cuban children. *MEDICC Rev.* 2015 Jan;17(1):48–54.

**[46]. Zhao P, Wang CY, Liu WW, Wang X, Yu LM, Sun YR.**

Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 Jun;13(3):276–80.

**[47]. Brissot P.**

Insuffisance hépatocellulaire. Association française de formation médicale continue en hépato–gastro–entérologie. Chap 6:57–62.

**[48]. Devictor D, Paradis K, Gauthier M.**

Insuffisance hépatique grave. *Réanimation pédiatrique* ; 1994 : 13 : 271–90

**[49]. Tissières P.**

Fulminant hepatic failure and transplantation. *Rogers text– book of pediatric intensive care.* Philadelphia: Lippincott–Williams and Williams; 2008

**[50] Afanetti M, Gonzales E, Tissières P.**

Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant. *EMC Pédiatrie* 2012;7(2):1–8 [Article 4–060–B–10].

**[51] Joly A, Guillou Y, Tanguy M, Mallédant Y.**

Insuffisance hépatique aigue. Conférences d'actualisation 1997 ; p : 555–73.

**[52] Devictor D, Tissières P, Afanetti M, Debray D.**

Acute liver failure in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35:430–7.

**[53] Gimson A, Braude S, Mellon P et coll**

Charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. Lancet 1982; 2: 681–3.

**[54] Trey C, Davidson C.**

The management of fulminant hepatic failure. In. New York: Grune & Stratton, 1970; 282–98.

**[55]. Squires JE, McKiernan P, Squires RH.**

Acute Liver Failure: An Update. Clin Liver Dis. 2018 Nov;22(4):773–805.

**[56] Devictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J, et al.**

Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. Hepatology 1992;16: 1156–62.

**[57]. Zancan L, Chiaramonte M, Ferrarese N.**

Chronic liver diseases and adult asymptomatic carrier status. J Padiatr Gastroenterol 1990; 11: 380–384.

**[58]. Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, Debray D.**

Acute liver failure in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Jun;35(6–7):430–7.

**[59] G.Touati.**

Hypoglycémies chez l'enfant. Urgence métabolique Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (IX), n° 5, septembre/octobre 2005.

**[60]. Finegold MJ.**

Common diagnostic problems in pediatric liver pathology. Clin Liver Dis 2002;6:421–54.

**[61]. Nazer H, Ede R, Mowat A, Williams A.**

Wilson's disease clinical presentation and use of prognostic index. Gut 1986 ;27: 1377-81.

**[62]. Waggoner D, Buist N, Donnell G.**

Long-term prognosis in galactosamia : result of a survey of 350 cases. J Inherit Metab Dis. 1990 ;13 :802-18.

**[63]. McPhail MJ, Patel NR, Taylor-Robinson SD.**

Brain imaging and hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2012;16:57-72.

**[64]. Hussain E, Grimason M, Goldstein J, et al.**

EEG abnormalities are associated with increased risk of transplant or poor outcome in children with acute liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:449-56.

**[65]. Hermier.**

Diagnostic et conduite à tenir en présence d'une hépatite virale aigue de l'enfant. Pediatric. Marseille 1990 ; 45 :445-449.

**[66]. Hermier M, Descos B, Collet J, Philibert M.**

Cholécystite aigue révélatrice de l'hépatite à virus A. Arch Pediatr. 1985; 42 :525-529.

**[67]. Mortimer P, Cohen B, Litton P.**

Hépatitis C virus antibody. Lancet. 1989; 798.

**[68]. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J.**

Hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. J Pediatr.1981; 99:704-711.

**[69]. Samanta T, Ganguly S.**

Aetiology, clinical profile and prognostic indicators for children with acute liver failure admitted in a teaching hospital in Kolkata. Trop Gastroenterol 2007;28:135-9

**[70]. Waggoner D, Buist N, Donnell G.**

Long term complication in treated galactosemia: 175 cases. *Int pediatr.* 1993; 8: 97–100.

**[71]. Kuo G, Choo Q, Alter H et al.**

An assay for circulation antibodies to a major etiologic virus of human non A–non B hepatitis. *Science.* 1989 ; 244: 362–364.

**[72]. Robert G.**

Syndrome de rubéole. *Encycl Orphanet.* Décembre 2007.

**[73]. M. Lakhdar Idrissi, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hida.**

La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. Service de pédiatrie, CHU Hassan–II de Fès, Maroc *Journal de pédiatrie et de périculture.* 2007.

**[74]. Chantal C.**

Syphilis congénitale. *Encycl Orphanet.* 2005.

**[75]. Chaabouni.**

Forme aigue sévère de tyrosinémie héréditaire de type I. *Revue Maghrébine de Pédiatrie.* 2002 ; 12 :41–46.

**[76]. Van Spronsen F. Thomasse Y. Smit G et al.**

Hereditary tyrosinemia type I: a new classification with difference on dietary treatment. *Hepatology,* 1994;20:1187–91.

**[77]. Yandza T, Gauthier F, Valayer J.**

From the first 100 liver transplantation in children at Bicetre hospital. *J. Pediatr. Surg.* 1994 ; 29 :905–11.

**[78]. Waggoner D, Buist N, Donnell G.**

Long–term prognosis in galactosamia : result of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis.* 1990 ;13 :802–18.

**[79]. Segal S, Berry G.**

Disorders of galactose metabolism. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York : Mc Graw Hill. 1995 ; 967 -1000.

**[80]. Mason H, Turner M.**

Chronic galactosemia. Am J Dis Child. 1995; 50: 359-74.

**[81]. Hansen TW, Henrichsen B, Rasmussen RK, Carling A, Andressen AB, Skjeldal O.**

Neuropsychological and linguistic follow-up studies of children with galactosaemia from an unscreened population. Acta Paediatr. 1996 Oct;85(10):1197-201.

**[82]. Waggoner D, Buist N, Donnell G.**

Long term complication in treated galactosemia: 175 cases. Int pediatr. 1993; 8: 97-100.

**[83]. Choulot J, Brivet M, Virlon P, et al.**

Evolution neurologique sévère d'une galactosémie. Défaut de myélinisation par synthèse insuffisante en UDP galactose. Arch Fr Pediatr . 1991 ; 48 : 267-9.

**[84]. Atmani S, Aouragh R, Alaoui K, Bouharrou A, Hida M.**

Congenital factor deficiency of coagulation revealed by epistaxis. Saudi Medical Journal. 2006; 27: 1265-66.

**[85]. Schweitzer S, Shim YS, Jakobs C, Brodehl J .**

Long-term outcome in 134 patients with galactosamia. Eur J pediatr. 1993; 152: 36-43.

**[86]. Haberland C, Perou M, Brunngraber EG.**

The neuropathology of galactosemia : a histopathological and biochemical study. J Neuropathol Exp Neurol. 1971; 30: 431-7.

**[87]. Bernuau J, Benhamou JP.**

Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante. Traité européen d'hépatologie clinique. Paris: Flammarion. 1993 ; 923–42.

**[88]. Mowat A.**

Wilson's disease. In Mowat AP, ed. Liver disorders in childhood, 2nd edition, Butterworth. London: 1987; 244.

**[89]. Gaffney D, Walker J, Odonnell J et al.**

DNA-based presymptomatic diagnosis of Wilson's disease. J Inher Metab Dis. 1992; 115–61.

**[90]. Dowell G, Gahl WA.**

Inherited disorders of glycoprotein synthesis: cell biological insights. Proc Soc Exp Biol Med. 1997 ; 215 :145–57.

**[91]. Lee WS, Sokol RJ.**

Mitochondrial hepatopathies: advance in genetics and pathogenesis. Hepatology 2007;45:1555–5.

**[92]. Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, Lamantea E, Donati A , Dirocco M et al.**

Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. J inherit metab dis 2009; 32:143–58.

**[93]. Mustafa A, Clarke JT.**

Ornithine transcarbamoylase deficiency presenting with acute liver failure. J inherit metab disease 2006;29:586.

**[94]. De Lonaly P, Valayanopoulos V, Dupre T, Vuillaumier Barrot S et al.**

Anomalies congénitales de la glycosilation. Arch de pediatri 2008;15:602–5. 33.

**[95]. Freeze HH.**

Congenital disorders of glycosylation . CDG-I, CDG-II, and beyond. curr mol med 2007;7:389–96.

[96]. **Rodrigues AF, Gray RG, Preece MA, Brown, RG, Preece MA, Brown R et al.**

The usefulness of bone marrow aspiration in the diagnosis of Niemann–Pick type C in infantile liver disease. *Arch dis child* 2006;91:841–4.

[97]. **Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR et al.**

Niemann–Pick disease type C in neonatal cholestases at a North American Center. *JPGN* 2002;35:44–50.

[98]. **Bismuth F, Baud F, Conso et Coll.**

Toxicologie clinique. Médecine Science Flammarion 4<sup>éd</sup> 1987.

[99]. **Harrill AH, Watkins PB, Su S, Ross PK, Harbourt DE, Stylianou IM, et al.**

Mouse population–guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen–induced liver injury in humans. *Genome Res* 2009;19:1507–15.

[100]. **Welch KD, Reilly TP, Bourdi M, Hays T, Pise–Masison CA, Radono–vich MF, et al.**

Genomic identification of potential risk factors during acetaminophen–induced liver disease in susceptible and resistant strains of mice. *Chem Res Toxicol* 2006;19:223–33.

[101]. **Chan K, Han XD, Kan YW.**

An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4611–6.

[102]. **Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH.**

Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–15.

[103]. **Rumack BH, Matthew H.**

Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871–6.

[104]. **Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al.**

Intravenous N–acetylcysteine improves transplant–free survival in early stage non–acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–64, 64 e1.

**[105]. Calmus A, Biur R.**

Les tests in vitro dans le diagnostic des hépatites médicamenteuses Gastroenterol. Clini, Biol .1987 ; 11 :586 –589.

**[106]. Bior R , Poipon Y, Calmus.**

Hépatotoxicité des médicaments : mise à jour du fichier bibliographique des atteintes et des médicaments responsables. Gastroenterol. Clin Biol. 1989 ;13 :80–93.

**[107]. Skalli S, Alaoui I, Pineau A, Zaid A, Soulaymani R.**

*Atractylis gummifera* L poisoning : a case report. Bull Soc Pathol Exot 2002 ; 95 : 284–6.

**[108]. Mentouri Z, Averkane A, Galinsky R.**

A propos de nouvelles données cliniques et biologiques concernant l'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L). Ann Med Nancy 1978 ; 17 : 367–8.

**[109]. David K, Obatomi P, Bach H.**

Inhibition of mitochondrial respiration and oxygen uptake in isolated rat renal tubular fragments by atractyloside. Toxicol Lett 1996 ; 89 : 155–76.

**[110]. Georgiou M, Biol D, Sianidou L, Hatzis T, Paradatos J, Koutseliivis A.**

Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera* L. J toxicol Clin Toxicol 1988 ; 26 : 487–93.

**[111]. Skalli S, Alaoui I, Pineau A, Zaid A, Soulaymani R.**

*Atractylis gummifera* L poisoning : a case report. Bull Soc Pathol Exot 2002 ; 95 : 284–6.

**[112].Mentouri Z, Averkane A, Galinsky R.**

À propos de nouvelles données cliniques et biologiques concernant l'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L). Ann Med Nancy 1978 ; 17 : 367–8.

**[113]. Nogue S, Sanz P, Botey A, Esforzado N, Blanche C, Alvarez A.**

Acute kidney failure caused by *Atractylis gummifera* L poisoning. Presse Med 1992 ; 21 : 130–4.

**[114]. Larrey D.**

Liver involvement in the course of phytotherapy. Presse Med 1994 ; 23 : 691–3.

**[115]. Stanislas E, Vignais PM.**

Sur les principes toxiques d'Atractylis gummifera L. Comp Rend Acad Sei 1964 ; 259 : 4872–5.

**[116]. Stickel F, Seitz HK, Hahn EG, Schuppan D.**

Liver toxicity of drugs of plant origin. Z Gastroenterol 2001 ; 39 : 225–32.

**[117].Stickel F, Egerer G, Seitz HK.**

Hepatotoxicity of botanicals. Public Health Nutr 2000 ; 3 : 113–24

**[118]. Ahid S, El Cadi MA, Meddah B, Cherrah Y.**

Atractylis gummifera : de l'intoxication aux méthodes analytiques. Ann Biol Clin (Paris). 2012 May–Jun;70(3):263–8.

**[119].Maggiore G, Veber F, Bernard O et al.**

Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. JPediatr Gastroenterol Nutr. 1993;17:376–381.

**[120]. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M et al.**

Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. J Pediatr. 1984; 104: 839–844.

**[121]. Bricard B.**

Histiocytose de langerhans: nouveautés concernant la compréhension d'une maladie énigmatique. Louvain Med.2000 ; 119: 127–133.

**[122]. Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunnelle F, et al.**

Budd-Chiari syndrome in children: Report of 22 cases, J pediatri. 1988; 113–8.

**[123]. Menu Y, Alison D, Lorphelin J et al.**

Budd-Chiari syndrome: US evaluation. Radiology 1985;157: 761–4.

**[124]. Cho K, Geisinger K, Shields J, Forrest M.**

Collateral channels and histopathology in hepatic vein occlusion. *AJR.* 1982; 139: 703–9.

**[125]. Freidman A, Ramchandani P, Black M et al.**

Magnetic resonance imaging diagnosis of Budd–Chiari syndrome. *Gastroenterology.* 1986 ; 91 :1289–95.

**[126]. James LP, Alonso EM, Hynan LS, et al.**

Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676– e681.

**[127]. Van Damme P., Banatvalaj., Fay O et al.**

Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *The lancet* 2003, 362: 1065–71.

**[128]. M.Bouskraoui, M Bourrouss, M Amine,**

Prévalence des anticorps de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech. *Science direct* 2009, Pages S132–S136.

**[129]. Shah U, Habib Z, Kleinman RE.**

Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country. *Pediatrics pubmed* 2000;105(2):436–438.

**[130]. Bernal W, Wendon J.**

Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1170–1.

**[131]. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al.**

Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498–508.

**[132]. Richardson D, Bellamy M.**

Intracranial hypertension in acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:23–7.

**[133]. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al.**

Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201.

**[134]. Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr.**

Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006;10:149–68vii.

**[135]. Squires RH Jr.**

Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis* 2008;28:153–66.

**[136]. Kamat P, Kunde S, Vos M, et al.**

Invasive intracranial pressure monitoring is a useful adjunct in the management of severe hepatic encephalopathy associated with pediatric acute liver failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e33–8.

**[137]. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al.**

Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74–80.

**[138]. Vaquero J.**

Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:723–35.

**[139]. Desjardins P, Du T, Jiang W, Peng L, Butterworth R.**

Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem Int* 2012;60:690–6.

**[140]. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, et al.**

Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2013;19:9240–55.

**[141]. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al.**

Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844–52.

**[142]. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, et al.**

Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2014;42:1157–67

**[143]. Kitzberger R, Funk GC, Holzinger U, et al.**

Severity of organ failure is an independent predictor of intracranial hypertension in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1000–6.

**[144]. Butterworth RF.**

Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology* 2011; 53:1372–6

**[145]. Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al.**

Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;1

**[146]. Blei AT.**

Brain edema in acute liver failure: can it be prevented? Can it be treated? *J Hepatol* 2007;46:564.

**[147]. Butterworth RF.**

The concept of “the inflamed brain” in acute liver failure: mechanisms and new therapeutic opportunities. *Metab Brain Dis* 2016;31:1283–7.

**[148]. Butterworth RF.**

Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(suppl 1):S96–103.

**[149]. Luo M, Liu H, Hu SJ, et al.**

Potential targeted therapies for the inflammatory pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:665–73.

**[150]. Pereira L, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R.**

Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. 1992 ;33:98–102.

**[151]. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B et al.**

Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6:648–51.

**[152]. O'Grady JG, Alexander G, Hayllar KM, Williams R.**

Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97:439–45.

**[153]. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RRB, Hughes RD et al.**

Coagulation factor V level as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology* . 1996;23: 1507–11.

**[154]. Robert A, Chazouilleres O.**

Prothrombin time in liver failure. Time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio. *Hepatology* 1996.

**[155]. O'Grady JG, Langley PG, Isola LM, Aledort LM, Williams R.**

Coagulopathy of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis*. 1986; 6 :159–63.

**[156]. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA.**

Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.

**[157]. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al.**

Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129–36.

**[158]. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al.**

Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012;57:780–6.

**[159]. Dhawan A.**

Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14(suppl 2):S80–4.

**[160]. Barton CA.**

Treatment of coagulopathy related to hepatic insufficiency. Crit Care Med 2016;44(10):1927-33.

**[161].Schneider J, Khemani R, Grushkin C, et al.**

Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2010;38(3): 933-9.

**[162]. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, et al.**

Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. Intensive Care Med 2008;34(9):1713-7.

**[163]. Gine`s P, Guevara M, Arroyo V, Rode´s J.**

Hepatorenal syndrome. Lancet 2003;362:1819-1827

**[164]. Arroyo V, Terra C, Gine`s P.**

Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. J Hepatol 2007;46:935-946

**[165]. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al.**

Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:352-9.

**[166]. Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, et al.**

Use of Pediatric Health Information System database to study the trends in the incidence, management, etiology, and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013. Pediatr Transplant 2015;19:888-95.

**[167]. Polson J, Lee WM.**

AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005:1179-97.

**[168]. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al.**

Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2007–14.

**[169]. Sarwar S, Khan AA, Alam A, et al.**

Predictors of fatal outcome in fulminant hepatic failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:112–116

**[170]. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al.**

Patients with acute on chronic liver failure display. “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195–201.

**[171]. Rolando N, Wade J, Davalos M, et al.**

The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32 (4 Pt 1):734–9.

**[172]. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al.**

Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49–53.

**[173]. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al.**

Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942–9e1.

**[174]. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al.**

Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–64

**[175]. Lutfi R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G.**

Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 May;64(5):660–670.

[176]. **Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T et al.**

Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol.* 1995; 23-102.

[177]. **Trewby PN, Warren R, Contini S, Crosbie WA, Wilkinson SP, Laws JW et al.**

Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1978; 74 :859-65.

[178]. **Larsen FS, Strauss G, Knudsen GM, Herzog TM, Hansen BA, Secher NH.**

Cerebral perfusion, cardiac output, and arterial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28:996—1000.

[179]. **Etogo-Asse F-E, Vincent RP, Hughes SA, et al.**

High density lipoprotein in patients with liver failure: relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int* 2012;32:128-36.

[180]. **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al.**

Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.

[181]. **Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY.**

Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;64(3): 908-22.

[182]. **Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P, et al.**

Relationship between cerebral perfusion pressure and systemic hemodynamics in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1993;25:1776-8.

[183]. **Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R.**

Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care* 2015;23(Suppl 2): S76-82.

**[184].Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al.**

Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581–9.

**[185]. Blei AT, Olafsson S, Webster S, et al.**

Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157–8.

**[186]. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, Linden PK, Patzer IJF.**

Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008;14:1048—57.

**[187].Bhardwaj A, Ulatowski JA.**

Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:126–31.

**[188].Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al.**

Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants,

children, and adolescents—second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(suppl 1):S1–82.

**[189]. Webster DL, Fei L, Falcone RA, et al.**

Higher-volume hypertonic saline and increased thrombotic risk in pediatric traumatic brain injury. *J Crit Care* 2015;30:1267–71.

**[190]. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB.**

The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma* 2001;50:367–83.

**[191].Qureshi AI, Suarez JL.**

Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:3301–13.

**[192]. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, et al.**

The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464–70.

**[193]. Bell MJ, Kochanek PM.**

Pediatric traumatic brain injury in 2012: the year with new guidelines and common data elements. *Critical Care Clinics* 2013;29:223–38.

**[194]. Axelrod YK, Diringner MN.**

Temperature management in acute neurologic disorders. *Critical Care Clinics* 2006;22:767–85.

**[195]. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, et al.**

Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489–95.

**[196]. Stravitz RT, Larsen FS.**

Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009;37(7 suppl):S258–64.

**[197]. Vaquero J.**

Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:723–35.

**[198]. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al.**

Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338–46.

**[199]. Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al.**

Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 2015;21:4–12.

**[200]. Ellis AJ, Wendon JA, Williams R.**

Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536-41.

**[201]. Bhatia V, Batra Y, Acharya SK.**

Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89-96.

**[202]. Citerio G, Cormio M.**

Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:120-6.

**[203]. Basile AS, Hughes RD, Harrison PM, et al.**

Elevated brain concentrations of 1,4-benzodiazepines in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;325:473-8.

**[204]. Wijdicks EF, Nyberg SL.**

Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2002;34:1220-2.

**[205]. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L, et al.**

Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:128.

**[206]. Craig RG, Hunter JM.**

Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009;64(suppl (suppl 1):55-65.

**[207]. Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al.**

Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in headinjured patients. *Crit Care Med* 2004;32:1049-54.

**[208]. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al.**

Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 suppl 1):S23-40.

**[209]. Rimensberger PC, Cheifetz IM.**

Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 suppl 1):S51-60.

**[210]. Shami VM, Caldwell SH, Hespenheide EE, et al.**

Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl* 2003;9: 138-143.

**[211]. Pavese P, Bonadona A, Beaubien J, et al.**

FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth* 2005;52:26-9.

**[212]. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al.**

Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:11-21.

**[213]. Moore JK, Love E, Craig DG, et al.**

Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:701-12.

**[214]. Leventhal TM, Liu KD.**

What a nephrologist needs to know about acute liver failure. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:376-81.

**[215]. Davenport A.**

Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 2009;22:169-72.

**[216]. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, et al.**

Simultaneous liver–kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901–8.

**[217]. Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, et al.**

Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case–control study. *Liver Transpl* 2014;20:1468–74.

**[218]. Jalanko H, Pakarinen M.**

Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2014;29:805–14quiz 12.

**[219]. Aymon L, Kissling S, Revelly JP, Que YA, Schneider AG.**

Epuration extrarénale continue pour l'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs [Continuous renal replacement therapy for acute kidney injury]. *Rev Med Suisse*. 2013 Dec 11;9(410):2324, 2326–9.

**[220]. Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al.**

Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942–9e1.

**[221]. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al.**

Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–64.

**[222] Rolando N, Gimson A, Wade J, et al.**

Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196–201.

**[223]. Rolando N, Philpott–Howard J, Williams R.**

Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.

**[224]. Gonda DD, Meltzer HS, Crawford JR, et al.**

Complications associated with prolonged hypertonic saline therapy in children with elevated intracranial pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(6):610–20.

**[225]. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, et al.**

Energy expenditure in acetaminophen–induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28:649–54.

**[226]. Hasse JM, DiCecco SR.**

Enteral nutrition in chronic liver disease: translating evidence into practice. *Nutr Clin Pract* 2015; 30:474–87.

**[227]. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al.**

ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–94.

**[228]. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al.**

ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436–44.

**[229]. Gluud LL, Dam G, Borre M, et al.**

Oral branched–chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta–analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263–8.

**[230]. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, et al.**

Clinical practice of nutrition

in acute liver failure—a European survey. *Clin Nutr* 2004;23:975–82

**[231]. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al.**

Intravenous N–acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo–controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542–9.

**[232]. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al.**

Wilson's disease in children: 37–year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(4):441–8.

**[233]. Baruteau J, Sachs P, Broue P, et al.**

Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):795–803.

**[234]. Clayton PT.**

Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3): 593–604.

**[235]. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al.**

AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261–83.

**[236]. European Association for the Study of the Liver.**

EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1): 167–85.

**[236]. Hajji H, Gerolami R, Solas C, et al.**

Chronic hepatitis E resolution in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient treated with ribavirin. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41(6):595–7.

**[237]. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, et al.**

Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 2011;155(7):479–80.

**[238]. Schaberg KB, Kambham N, Sibley RK, et al.**

Adenovirus hepatitis: clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):810–9.

**[239]. Lin M, Park S, Hayden A, et al.**

Clinical utility of soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic syndromes: a systematic scoping review. *Ann Hematol* 2017; 96(8):1241–51.

**[240]. Al-Samkari H, Berliner N.**

Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2017.

<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>.

**[241]. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, et al.**

King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr* 2013;162:319-23e1.

**[242]. Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, et al.**

Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* 2013;162:1010-6e1-4.

**[243]. Rajanayagam J, Frank E, Shepherd RW, et al.**

Artificial neural network is highly predictive of outcome in paediatric acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2013;17:535-42.

**[244]. Azhar N, Ziraldo C, Barclay D, et al.**

Analysis of serum inflammatory mediators identifies unique dynamic networks associated with death and spontaneous survival in pediatric acute liver failure. *PLoS One* 2013;8 :e78202.

**[245]. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al.**

OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2015;15(Suppl 2):1-28.

**[246]. Kim WR, Smith JM, Skeans MA, et al.**

OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2014;14(Suppl 1):69-96.

**[247]. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, et al.**

Post transplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver Transpl* 2004;10:1364-71.

**[248]. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J.**

Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558-63.

**[249]. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, Castaing D, Saliba F, Adam R, et al.**

Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg* 2001;234:723-31.

**[250]. Mack CL, Ferrario M, Abecassis M, Whittington PF, Superina RA, Alonso EM.**

Living donor liver transplantation for children with liver failure and concurrent multiple organ system failure. *Liver Transpl* 2001;7:890- 895.

**[251]. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J, Rueff B, et al.**

Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987;107:337-41.

**[252]. Lahlou L.**

Thèse prise en charge péri opératoire de la transplantation hépatique (À propos de 2 cas) soutenue en 2018. « Expérience du service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II Fès». Thèse N° 204/18 Fès.

**[253]. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H.**

Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993;17: 809—13.

**[254]. Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, Jalan R.**

Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):96-109.

**[255]. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R.**

A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *Asaio J* 1993;39:M621—5.

**[256]. Francoz C, Durand F,**

Suppléance artificielle du foie par le système MARS™ : intérêt et limites en réanimation, *Réanimation*, Volume 16, Issues 7-8, 2007:587-594.

- [257]. **Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, et al.**  
Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001;29:1332—6.
- [258]. **Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincon D, Clemente G, et al.**  
Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int* 2003;(23 Suppl 3):39—43.
- [259] **Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, Baker A, Bacher A, Burghuber C, et al.**  
Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver Transpl* 2006;12:1357—64.
- [260] **Faybik P, Bacher A, Kozek–Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, et al.**  
Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006;10:R24.
- [261]. **Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH.**  
Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001;130:354—62.
- [262] **Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, et al.**  
Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006;32:1817—25.
- [263] **Ben Abraham R, Szold O, Merchav H, Biderman P, Kidron A, Nakache R, et al.**  
Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 2001;33:2897—9.

**[264]. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS.**

Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290—7.

**[265]. Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N.**

The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005;31:1544—9.

**[266]. Pusey CD, Levy JB.**

Plasmapheresis in immunologic renal disease. *Blood Purif.* 2012;33(1–3):190–8.

**[267]. O'Grady JG.**

Prognostication in acute liver failure: a tool or an anchor? *Liver Transpl* 2007;13:786–787.

**[268]. Rivera–Penera T, Moreno J, Skaff C, et al.**

Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:128–134.

**[269]. Lu B, Gralla J, Liu E, et al.**

Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. *Hepatology* 2007;46(suppl):276A–277A.

**[270]. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W.**

Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492–9.

**[271]. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al.**

Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814–21

**[272]. Cholongitas E, Theocharidou E, Vasianopoulou P, et al.**

Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2012;18:405-12.

**[273]. Barshe NR, Lee TC, Udell IW, et al.**

The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:475-80.

