

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUE GRAVE EN REANIMATION PEDIATRIQUE

MÉMOIRE Présenté par :

Docteur YAAKOUBI KHBIZA YOUSSEF

Né le 30/09/1990 à Fès

POUR L'OBTENSION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Sous la direction de :

PR BERDAI MOHAMED ADNANE

Dr. BERDAI MOHAMED ADNANE
professeur agrégé
d'anesthésie-réanimation
CHU Hassan II - Fès

Dr. HIRANDOU Mustapha
Chef de Service d'anesthésie-réanimation
Hôpital mère-enfant
Fès - Fès

Session 2022

Royaume du Maroc المملكة المغربية



كلية الطب والصيدلة
+0521001+ | +012112+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUE GRAVE EN REANIMATION PEDIATRIQUE

MÉMOIRE Présenté par :

Docteur YAAKOUBI KHBIZA YOUSSEF

Né le 30/09/1990 à Fès

POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION :

ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Sous la direction de :

PR BERDAI MOHAMED ADNANE

Session 2022

PLAN

PLAN.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	8
INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE.....	11
MATERIEL ET METHODES.....	13
RESULTATS.....	21
I. PARAMETRES GENERAUX.....	22
II. ANTECEDENTS.....	23
III. PARAMETRES CLINIQUES.....	23
IV. PARAMETRES PARACLINIQUES.....	26
V. ETIOLOGIES.....	30
VI. COMPLICATIONS.....	31
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	34
VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	40
DISCUSSION.....	41
CHAPITRE 1 : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE.....	42
CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE6.....	48
CHAPITRE 3 : DIAGNOSTIC.....	49
I. DIAGNOSTIC CLINIQUE:.....	49
II. DIAGNOSTIC PARACLINQUE.....	51
A. Bilan diagnostique.....	52
B. Bilan étiologique.....	54
C. Autres examens complémentaires.....	59
1. Scanner cérébral.....	55
2. IRM cérébrale.....	55

3. Doppler transcrânien (DTC)	55
CHAPITRE 4 : ETIOLOGIES	56
I. CAUSES INFECTIEUSES.....	56
II. CAUSES METABOLIQUES:	58
III. CAUSES TOXIQUES	61
IV. CAUSES AUTO IMMUNES:	63
V. CAUSES VASCULAIRES:	64
VI. CAUSES MALIGNES.....	65
CHAPITRE 5 : COMPLICATIONS	68
CHAPITRE 6 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	75
I. MONITORAGE ET MISE EN CONDITION	76
II. TRANSPORT AU CENTRE TERTIAIRE ET ADMISSION EN USI PEDIATRIQUE.....	76
III. SUPPORT NEUROLOGIQUE	72
IV. SUPPORT HEMODYNAMIQUE.....	82
V. SUPPORT VENTILATOIRE	83
VI. SUPPORT HEMATOLOGIQUE	84
VII. SUPPORT RENAL	84
VIII. SUPPORT INFECTIEUX.....	86
IX. SUPPORT METABOLIQUE ET HYDRO ELECTROLYTIQUE	86
X. SUPPORT NUTRITIONNEL	87
XI. SUPPORT GASTRO INTESTINAL.....	88
XII. TRAITEMENT SPECIFIQUE.....	88
XIII. TRANSPLANTATION HEPATIQUE.....	92
XIV. SUPPORTS HEPATIQUES	100
CHAPITRE 7 : EVOLUTION ET PRONOSTIC	105
CHAPITRE 8 : PREVENTION	112
CONCLUSION	113
RESUME.....	114
REFERENCES	118

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

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

BD : bilirubine directe

BGN : bacille à Gram négatif

BT : bilirubine totale

BU : bandelette urinaire

CAA : chromatographie des acides aminés

CAO : Chromatographie des acides organiques

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CHC : carcinome hépato cellulaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMV : cytomégalovirus

DMV : défaillance multiviscérale

DSH : débit sanguin hépatique

DTC : doppler transcrânien

EBV : virus d'Epstein–Barr

ECR : essai contrôlé randomisé

EEG : électroencéphalogramme

EH : encéphalopathie hépatique

ETT : échographie trans–thoracique

FAAH : fatty acid amide hydrolase

FAN : facteur anti nucléaire

FOGD: fibroscopie oeso gastro duodénale

GALT : galactose 1 phosphate uridylyltransférase

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

IHA : insuffisance hépatocellulaire aigue

IHC : insuffisance hépatocellulaire

INR: International Normalized Ratio

IP : index de pulsatilité

IR : insuffisance rénale

IRA : insuffisance rénale aigue

IRM: imagerie par resonance magnétique

Ig : immunoglobulines

LA : ligne artérielle

LC : liver cytosol

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

OMI : œdème des membres inférieurs

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

PIC : pression intracrânienne

PP : pression pulsée

PPC : pression de perfusion cérébrale

RHJ : reflux hépato jugulaire

ROR : rougeole oreillons rubéole

SA: succinylacétone

SAA : succinylacétoacétate

SBC : syndrome de Budd— Chiari

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aigue

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

TEG : thromboélastographie

THA: transplantation hépatique auxiliaire

TORCH : toxoplasmose, oreillon, rubéole, cytomégalovirus, herpès

TPHA:Treponema Pallidum Haemagglutination Assay

TRC : temps de recoloration cutanée

TRR : thérapie de remplacement rénal

UDP : uridine diphosphate

US ALFSG : United States Acute Liver Failure Study Group

USI : unité de soins intensifs

VCI : veine cave inférieure

VD : vitesses diastoliques

VDRL : Veneral Disease Research Laboratory

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

Tableau 9 : Tableau comparatif de la répartition en fonction du sexe des patients avec IHA.

Tableau 10: Signes cliniques de l'IHA dans les études observationnelles.

Tableau 11 : Moyenne d'INR dans les études observationnelles.

Tableau 12: Répartition des étiologies dans les études observationnelles.

Tableau 13 : Comparaison de l'évolution de l'EH.

Tableau 14: Classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE).

Tableau 15 : Comparaison des critères de sélection des patients avec IHA pour TH.

Tableau 16 : Critères du King's College retenus pour indiquer la TH dans notre série.

Tableau 17 : Répartition des patients selon leur âge et évolution.

Tableau 18: Répartition des patients selon l'EH et l'évolution.

FIGURE :

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 tentoriel.

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 : Causes du décès dans notre série.

Figure 15 : Œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aigue.

Figure 16 : Schéma résumant les défaillances résultat de l'IHA chez l'enfant.

Figure 17: Nomogramme de Rumack et Matthew.

Figure 18 : *Atractylis gummifera* L.

Figure 19: Répartition mondiale des causes de l'IHA

Figure 20 : Algorithme de PEC des patients répondant aux critères d'IHA

Figure 21 : Techniques de mesure de la PIC

Figure 22: Position de la sonde de Doppler.

Figure 23 : Exemples de circuit d'épuration extra rénale.

Figure 24 : Répartition des étiologies indiquant la TH dans notre série.

Figure 25 : Schématisation des techniques d'assistance hépatique extracorporelle.

Figure 26 : Moniteur MARSTM

Figure 27 : Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFluxTM .

Figure 28 : Les différents circuits du système MARSTM

Figure 29 : Techniques de plasmaphérèse.

Figure 30: Spectre d'évolution de l'IHA selon l'étiologie.

Figure 31 : Répartition des patients selon l'étiologie et l'évolution.

INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE

- L'insuffisance hépatocellulaire est une pathologie grave chez l'enfant. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique qui engage le pronostic vital à court terme. Elle est responsable de 10 à 15% de l'ensemble des transplantations hépatiques chez l'enfant. [1 – 3].
- L'insuffisance hépatique aiguë se définit comme une altération des fonctions hépatiques chez un patient sans hépatopathie chronique connue, avec un taux 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 %, 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 grevée d'une mortalité d'environ 70 % [6] en l'absence de prise en charge curative. Elle est considérée comme une maladie multi systémique pouvant évoluer vers une DMV [4].
- 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].

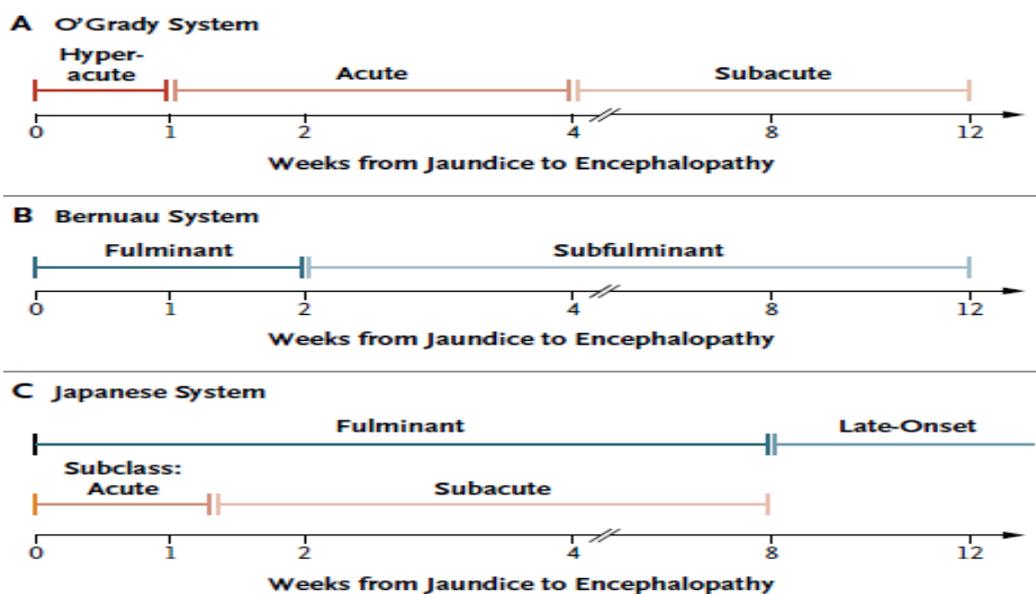


Figure 1 : Systèmes de classification de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë selon O'Grady et al.

(D)Bernuau et al. (E), et Mochida et al. [8]

- Ces définitions classiques s'appliquent mal en pédiatrie car certaines causes d'IHA n'entraînent pas ou peu d'ictère et l'encéphalopathie peut être difficile à diagnostiquer chez le jeune enfant [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 (infectieuses, métaboliques, toxiques, immunitaires, malignes et vasculaires). 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 pronostique 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. 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 et analytique, non interventionnelle, au service de réanimation mère et enfant du CHU Hassan II durant la période étalée du 01/01/2009 au 20/12/2021.

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) ≥ 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.
- Patients suivis pour une maladie métabolique ou présentant une IHA dans les suites d'une défaillance multi viscérale.

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, paracliniques, 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

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 aiguë
- Défaillance multiviscérale

VIII. Prise en charge :

A. Admission :

- Critères d'admission en milieu de réanimation
 - Encéphalopathie hépatique
 - Hypoglycémie
 - Instabilité hémodynamique
 - Insuffisance respiratoire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë
- 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, hypo-albuminémie, 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 18 cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue non connus porteurs d'une hépatopathie chronique.

A. Age :

- La moyenne d'âge dans notre étude est de $9,52 \pm 4,82$ ans, avec des extrêmes allant de 5 mois à 15 ans.

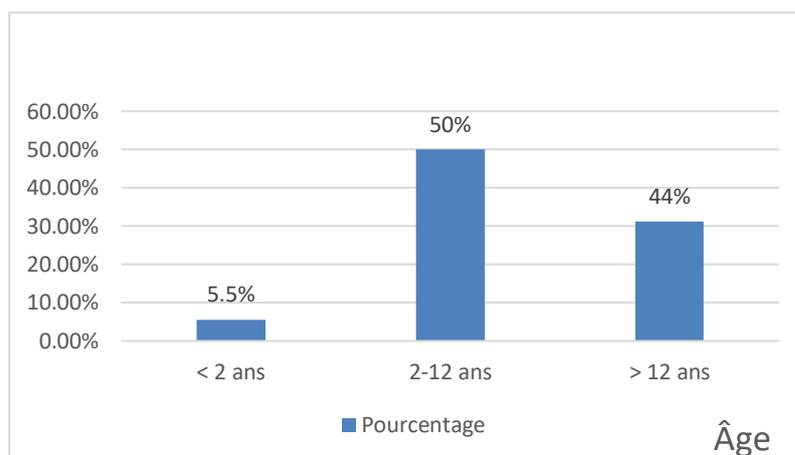


Figure 2: Répartition des enfants selon l'âge.

B. Sexe :

- Le profil épidémioclinique des 18 cas d'IHA montre l'atteinte de 11 garçons soit 61 %, contre 7 filles soit 39% des patients, avec sexe ratio H/F= 1,28.

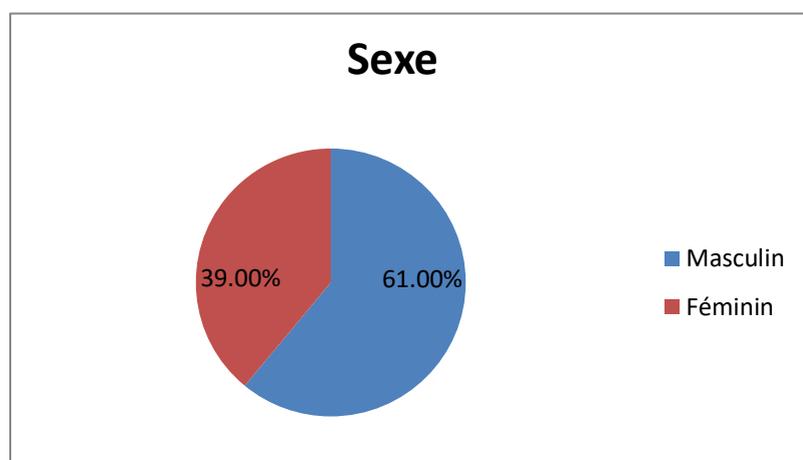


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

C. Motif de consultation initial :

- 6 patients dans notre série (33.3%), avaient consulté pour un ictère, évoluant dans un contexte fébrile dans 22.2% des cas, et d'apyrexie dans les 11% des cas restants.
- 10 patients (55.5%), présentaient déjà un trouble de conscience à leur admission aux urgences pédiatriques. Seul 1 patient (5.5%) des cas, avait consulté pour des vomissements incoercibles évoluant depuis 2 jours.

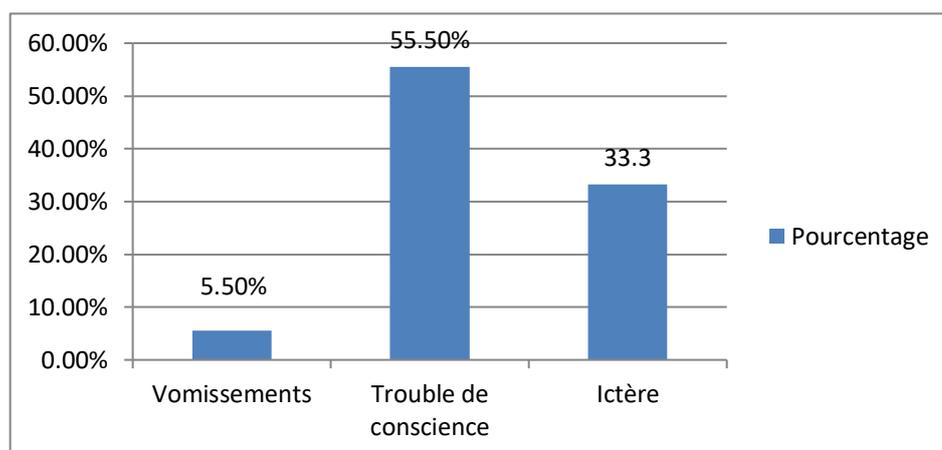


Figure 4: Répartition des patients selon le motif de consultation initial.

II. ANTECEDENTS :

- Des antécédents pathologiques étaient retrouvés chez 39 % des patients :
 - 5 patients (27.75%) avaient un antécédent de prise du paracétamol avec une dose ≥ 150 mg/Kg/j dans les jours qui précèdent leur hospitalisation.
 - 1 patiente (5.5 %), 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 :

- Le tableau suivant résume la répartition des différents signes fonctionnels.

Signes fonctionnels		Nombre de patients	Pourcentage
Signes généraux	Asthénie/Anorexie	10	55.5%
	Arthromyalgie	3	16.6%
	Fièvre	5	27.7%
Signes neurologiques	Troubles de conscience	17	94%
	Céphalées	3	16.6%
	Troubles du sommeil	4	22.2%
	Convulsions	2	11%
	Ictère	18	100%
Signes digestifs	Prurit	8	44%
	Diarrhée et/ou vomissements	9	50%
	Purpura et/ou pétéchie et/ou ecchymose	1	5.5%
Signes hémorragiques	Hématémèse	1	5.5%
	Gingivorragie	2	11%

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

B. Signes physiques :

1. Examen général :

- A leur admission, 2 patients dans notre série étaient instables sur le plan HD, 4 autres patients ont installé une 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.
- 4 patients de notre série, soit (22.25%), 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 22.25 % de notre série.

Stade initial de l' EH	Stade maximal de l'EH	Nombre de patients	Pourcentage
Stade II	Stade III	1	5.5%
Stade II	Stade IV	1	5.5%
Stade III	Stade IV	4	22%

Tableau 2 : Répartition des patients ayant aggravé leur encéphalopathie hépatique.

2. Examen abdominal :

- L'examen abdominal était normal chez 94.5% des cas, un patient de notre série avait une ascite objectivé par une échographie abdominale.

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 11% des cas.
 - 3 patients avaient présenté un astérisis, soit 16.5% des cas.
 - Une rigidité, hyper-réflexie avec Babinski + chez un patient de notre série.

4. Examen cardio-vasculaire et pleuropulmonaire :

- Recherche une détresse respiratoire aigue pouvant suspecter un syndrome hépato

pulmonaire, 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 :

- 1 seul patient présentait une anémie hypochrome microcytaire à son admission, 4 patients ont présenté une thrombopénie (22.25%).
- 4 patients (22.25) de notre série avaient une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles.

2. Bilan hépatique :

- Ce bilan était perturbé chez tous les patients, soit 100% de nos cas.

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

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

- 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 (55.5%) avaient présenté une hypoglycémie à leur admission.

3. Bilan d'hémostase :

- 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 50 % des cas.

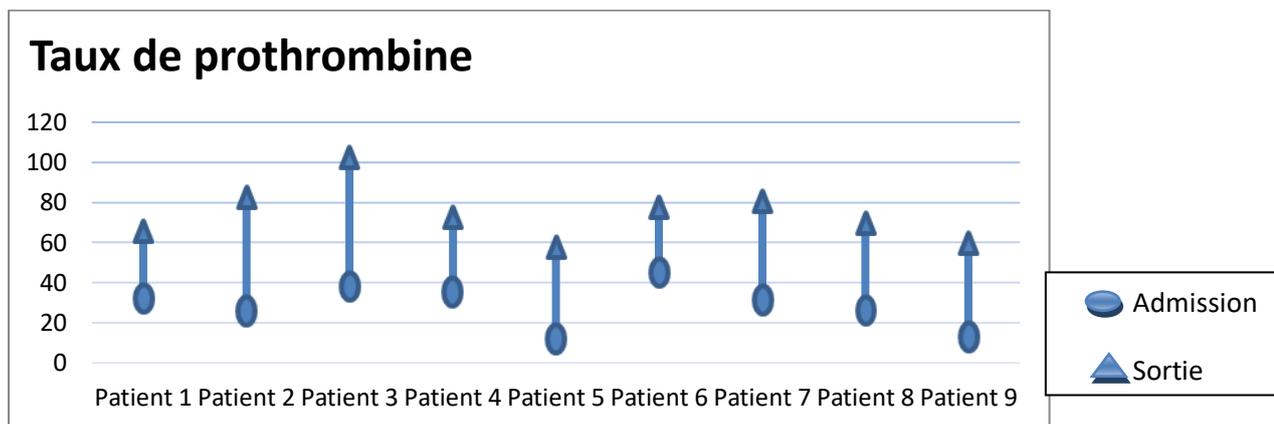


Figure 5 : Evolution du taux de prothrombine chez les patients survivants.

- Le facteur V était demandé chez 4 patients seulement (22.25%), 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.

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

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

4. Bilan rénal :

- Une insuffisance rénale aigüe a été enregistrée chez 6 patients (33%). Tous ces patients avaient une origine toxique de leur insuffisance hépatocellulaire aigüe.

5. Bilan métabolique et hydro électrolytique :

- 5 patients (27.75%) ont présenté une hyponatrémie, avec des valeurs allant de 122 à 126 mEq/l. Deux patients ont présenté une hyperkaliémie (11%) dans le cadre d'IRA, avec des valeurs allant de 5,5 à 6 mEq/l. Une hypophosphatémie, une hypocalcémie et une hypomagnésémie ont été observées chez deux patients (11%).

6. Bilan infectieux :

- Un bilan infectieux a été demandé devant toute suspicion d'infection. Seule une hémoculture est revenue positive, en faveur de BGN sensibles aux céphalosporines 3^{ème} génération. Seule un 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: HVA, HVB, HVC, HSV, CMV, EBV.
- Le bilan toxique était réalisé chez 13 patients (72%), avec comme résultats :
 - Paracétamolémie positive chez 3 patients, soit 16.5% des cas.
 - Présence d'attractylate de potassium chez 4 patients, soit 22.25% des cas.
- Les taux de paracétamolémie retrouvés ont été considérés toxiques, en se basant sur les références de notre laboratoire (>200 mg/l).

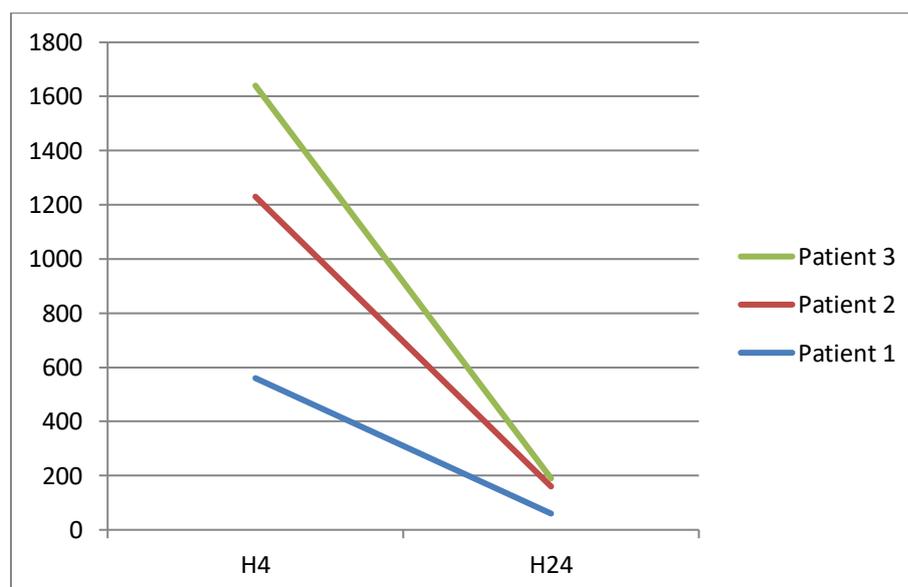


Figure 6 : Evolution du taux de paracétamolémie dans les premières 24H.

- Les sérologies d'hépatites virales ont été réalisées chez les 13 patients, soit 72.25% des cas, et sont revenues positives chez 6 patients, soit 33,25 % des cas.

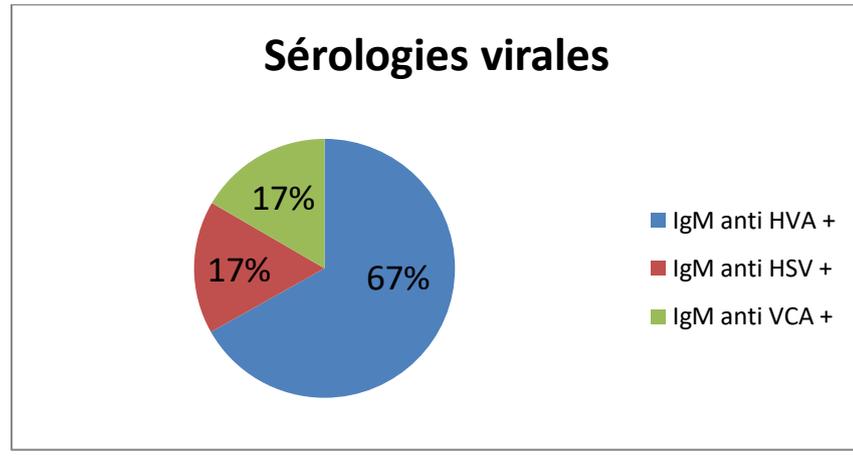


Figure 7 : Répartition des sérologies virales positives de notre série.

B. Imagerie :

1. Radiographie standard du thorax :

- Cet examen a été réalisé chez tous les patients admis, aucune anomalie n'a été observée chez tous les patients au cours de leur hospitalisation.

2. Echographie abdominale :

- 17 patients de notre série (94.5%), ont bénéficié d'une échographie abdominale au cours de leur hospitalisation. Dans notre série, 88% des échographies abdominales réalisées n'avaient objectivé aucune anomalie.

Résultat	Nombre de patients	Pourcentage
Vésicule biliaire non distendue à paroi épaissie	1 patient	5.5%
Epanchement péritonéal localisé au niveau du pelvis	1 patient	5.5%
Normale	15 patients	88%

Tableau 5 : Répartition des résultats d'échographie abdominale.

3. Scanner cérébral :

- 10 scanners cérébraux ont été réalisés dans notre série, revenant normaux chez 5 patients, soit 27.75 % des cas. 5 patients avaient présenté un œdème cérébral diffus, soit 27.75%, dont 2 présentait un engagement temporal et amygdalien associé.

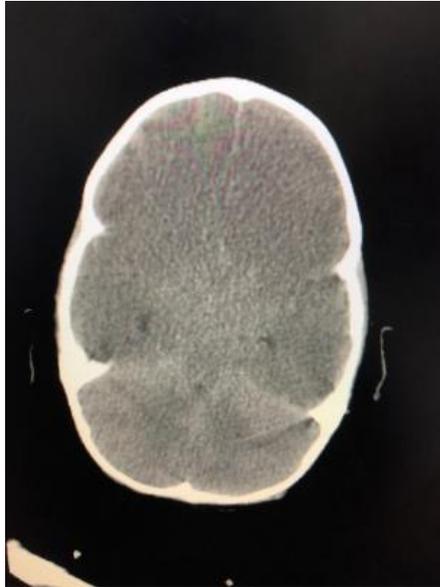


Figure 8 : Œdème cérébral diffus de l'étage sus tentoriel.

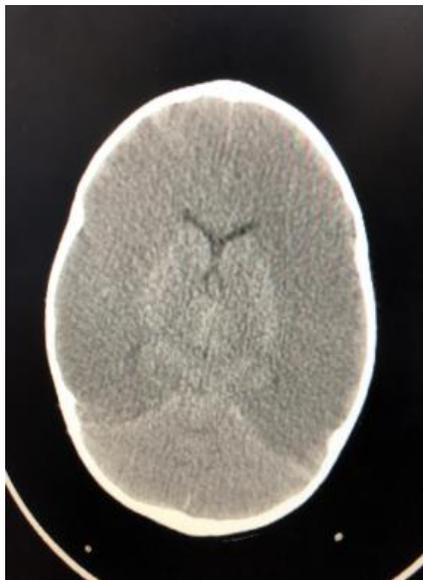


Figure 9 : Œdème cérébral diffus avec engagement temporal et amygdalien.

V. ETIOLOGIES :

- Dans notre série, 3 grandes catégories d'étiologies ont été retrouvées :
 - Causes toxiques : les plus fréquentes, retrouvées chez 11 patients (55.5%) :
 - Intoxication au paracétamol : 27.75%.

- Intoxication à l'atractylis gummifera : 27.75%.
- Intoxication à l'ansérine : 5.5%
- Causes infectieuses : 6 patients, soit 33.3% des cas.
 - Hépatite A : 22%.
 - Hépatite à HSV : 5.5%.
 - Hépatite à EBV : 5.5%.
- Cause indéterminée : 1 patient, soit 5.5% des cas.

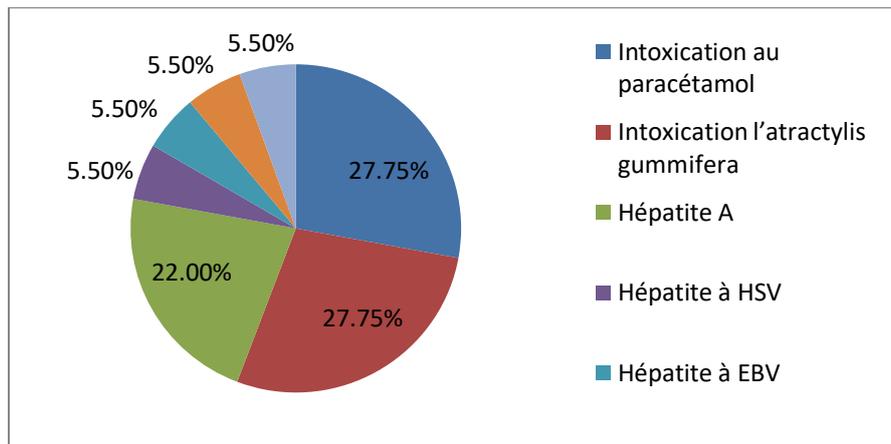


Figure 10 : Répartition des étiologies des patients de notre série.

VI. COMPLICATIONS :

- Tous les patients de notre série ont présenté des complications :

A. Encéphalopathie hépatique :

- L'EH représentait le principal critère d'admission en milieu de réanimation dans notre série, présente chez 94.5% des cas.
- 8 patients, soit 44.4% des cas, ont été intubés sur critères neurologiques purs (GCS <8 ou aggravation du GCS). 4 patients dans notre série, soit 22% 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 :

Stade Initial d'EH	Nombre de patients	Pourcentage
Stade I	3	16.5%
Stade II	6	33,5%
Stade III	5	27,5%
Stade IV	3	16.5%

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

B. Œdème cérébral :

- L'œdème cérébral avec doppler pathologique ont été confirmé chez 5 patients (27.5%). 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 5 patients ayant présenté cette complication sont décédés.

C. Coagulopathie :

- 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.
- 3 patients (16,5%), ont présenté des manifestations hémorragiques : purpura et ecchymoses (5.5%), gingivorragie (5.5%), hématomèse (5.5%), Une transfusion par produits sanguins labiles a été réalisée :
 - Plasma frais congelé : 4 patients (22.5%).
 - Culot plaquettaire : aucun patient.
 - Culot globulaire : 2 patients (11%).

D. Insuffisance rénale aigue :

- 6 patients de notre série ont présenté cette complication, soit 33.3% des cas.
- 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 : 3 patients, soit 16.5% des cas.
 - Injury : 3 patients, soit 16.5% des cas.
- Une normalisation de la fonction rénale a été observée chez 3 patients de notre série, soit 16.5% des cas après expansion volémique adéquate
 - 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, soit 66.6 % des cas

	Type de trouble	Nombre de patients	Pourcentage
Troubles hydro électrolytiques	Hyponatrémie	4	22.25%
	Hyperkaliémie	2	11%
	Hypophosphatémie	2	11%
	Hypocalcémie	1	5.5%
	Hypomagnésémie	2	11%
Trouble métaboliques et acido basiques	Hypoglycémie	10	55,5%
	Acidose métabolique	7	38.8%

Tableau 7: Répartition des troubles métaboliques et hydro électrolytiques.

F. Infections secondaires :

- 8 patients (44%) 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, saignement spontané, aggravation de l'état neurologique et/ou de l'œdème cérébral.
 - Biologique : aggravation des taux de GB ou des PNN
 - Radiologique : image évocatrice de pneumonie sur radiographie du thorax.
- On a objectivé 2 cultures positives, ils ont été mis sous antibiothérapie adaptée
 - ECBU positive : Escherichia coli sensible au C3G.
 - Hémoculture positive : BGN sensible sensible aux C3G.

G. Complications cardiovasculaires :

- Cette complication a intéressé 6 patients de notre série (33.3%), s'est manifesté par une Hypotension réfractaire au remplissage
- Tous ces patients ont été mis sous noradrénaline avec une dose maximale de 1,5 μ /Kg/min. Les patients qui ont présenté cette complication sont tous décédés.

H. Défaillance multiviscérale :

- Le syndrome de défaillance multiviscérale avec hyperdébit cardiaque, vasodilatation, SDRA et insuffisance rénale, est une évolution non exceptionnelle de l'IHA chez l'enfant. Dans notre série, 4 patients (22.25%) ont présenté cette complication.
- Les patients qui ont présenté cette complication sont tous décédés.

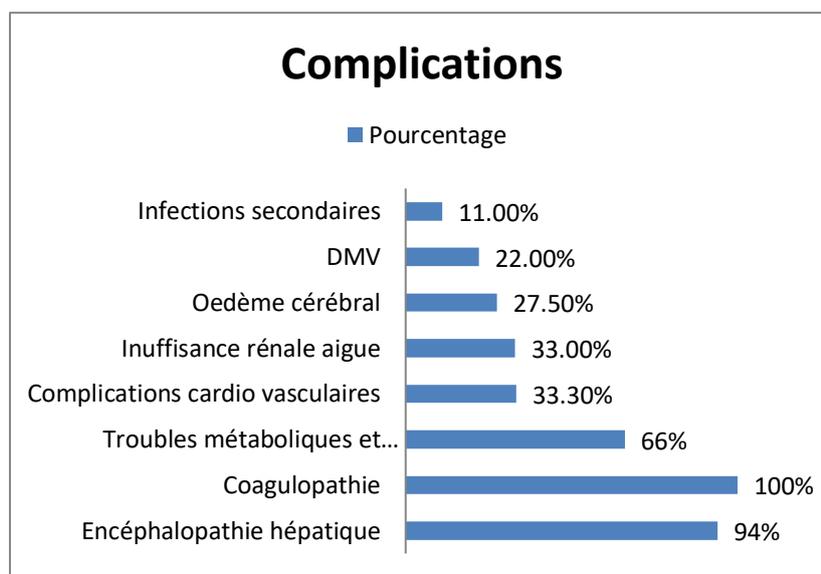


Figure 11 : Répartition des complications de nos patients.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Mise en condition et monitoring :

- A leur admission au service, les patients ont bénéficié de :
 - Un monitoring standard, voie veineuse périphérique, sondage urinaire, sondage gastrique
 - Un cathéter veineux central : 14 patients (77.77%).
 - Un cathéter artériel (radial ou fémoral) : 14 patients (77.77%).

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 4 patients de notre série, soit 22.25% 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 75% 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'encéphalopathie hépatique était le critère principal chez tous les patients.
- D'autres critères, comme l'hypoglycémie non contrôlée, l'instabilité hémodynamique et l'IRA ont favorisé l'admission en milieu de réanimation.

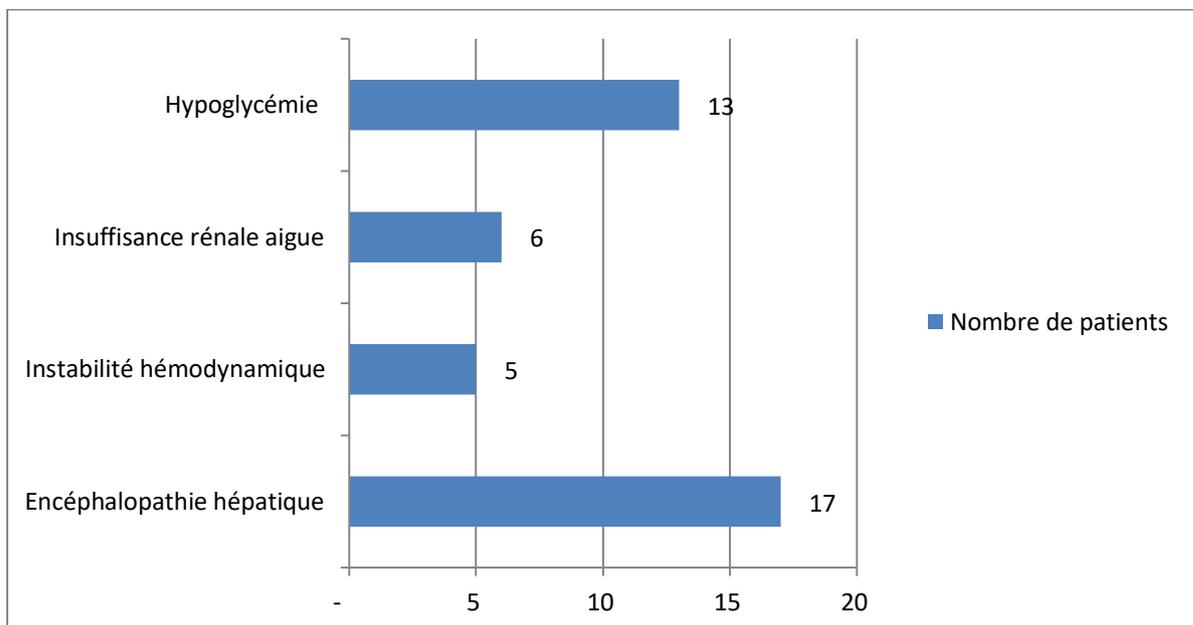


Figure 12 : Répartition des critères d'admission en milieu de réanimation.

D. Support neurologique :

- tous les patients ont bénéficié d'une position demi-assise avec un angle d'environ 30°, et un 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 (16.6%).
 - Administration du lactulose (Duphalac) chez 12 patients (66.6%) et colistiméthate sodique (Colimycine) chez 10 patients (55.5%), dans un but de décontamination digestive.
- 5 patients de notre série (27.75%), figurant tous parmi les patients intubés, ont présenté une HTIC au cours de leur hospitalisation avec des mesures pathologiques au doppler trans cranien.
- Pour traiter l'HTIC et assurer une bonne perfusion cérébrale, 2 principales méthodes de thérapie hyper osmolaire ont été utilisées :
 - Perfusion de mannitol : 5 patients, soit 27.75% des cas.
 - Perfusion de sérum salé hypertonique en association au mannitol après échec de ce dernier en monothérapie : 2 patients, soit 11% des cas.

E. Support hémodynamique :

- L'hypovolémie constitue la principale cause d'instabilité hémodynamique chez nos patients, elle était présente chez ces 6 patients.
- 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 cas de non amélioration après remplissage, un recours aux drogues vasoactives était nécessaire : La moyenne des doses de noradrénaline est de 1,08 μ /Kg/min et des extrêmes allant de 0,2 μ /Kg/min à 1,5 μ /Kg/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 8 patients de notre série, soit 44%, suite a une aggravation de l'encéphalopathie hépatique.

- Les inductions se faisaient en séquence rapide, à estomac plein. L'entretien de la sédation se faisait par du Fentanyl et Midazolam à des 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 :

- Culots globulaires :
 - 2 patient de notre série a été transfusé par 1 CG, soit 11% 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 et 5.4g/dl).
- Plasma frais congelé :
 - 22.25% des patients ont été transfusé par des PFC, 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, évitement des médicaments néphrotoxiques, adaptation des doses thérapeutiques des différents médicaments utilisés à la clairance de la créatinine, et une Réhydratation adaptée aux entrées et sorties hydriques.
 - Expansion volémique par des cristalloïdes SS 0,9% chez les patients oligo anuriques présentant une IRA : 33.33% des cas.
 - Administration des diurétiques de l'anse type Furosémide: 5.5% des cas.
- 2 patients ont normalisé leur fonction rénale, les 4 autres patients sont décédés. Aucun patient n'a nécessité un recours à l'épuration extra rénale.

I. Support infectieux :

- 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 (5.5%) et bactériémie à BGN (5.5%).

J. Support métabolique et hydro électrolytique :

- Les 10 patients, soit 55,5% des cas, ayant présenté l'hypoglycémie ont bénéficié d'une perfusion continue de SG 10%.
- 4 patients avaient présenté une hyponatrémie :
 - 4 patients (22.25%) ont bénéficié d'une majoration de la dose du NaCl de 3g à 4g dans leur ration de base.
 - 1 patient (5.5%) 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 sans retentissement électrique, ayant bénéficié de sulfonate de polystyrène sodique (Kayexalate) par voie entérale, et des diurétiques de l'anse (Furosémide) par voie parentérale qui a permis une correction des chiffres potassiques.
- Les patients ayant présenté une hypophosphatémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie ont tous bénéficié d'une supplémentation.

K. Support nutritionnel :

- Afin d'assurer leurs besoins énergétiques des enfants en IHA, une nutrition entérale a été maintenue chez 14 patients (77,5%). deux patients de notre série, soit 11% des cas, étaient dénutris et ont donc bénéficié d'une nutrition parentérale.

L. Support gastro-intestinal :

- Un patient dans notre série (5.5%), avait présenté une ascite au cours de son hospitalisation causée par une l'hypoalbuminémie sévère à 22 g/l.

- Un 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.
- 13 patients (72%) avaient bénéficié d'une protection gastrique prophylactique par IPP, alors que que 5 patients (27.75%) étaient mis sous anti H2.

M. Traitement étiologique :

- La N-acétylcystéine (Exomuc) était le traitement utilisé chez tous les patients 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.
- Un patient de notre série (5.5%) 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 22% 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*.

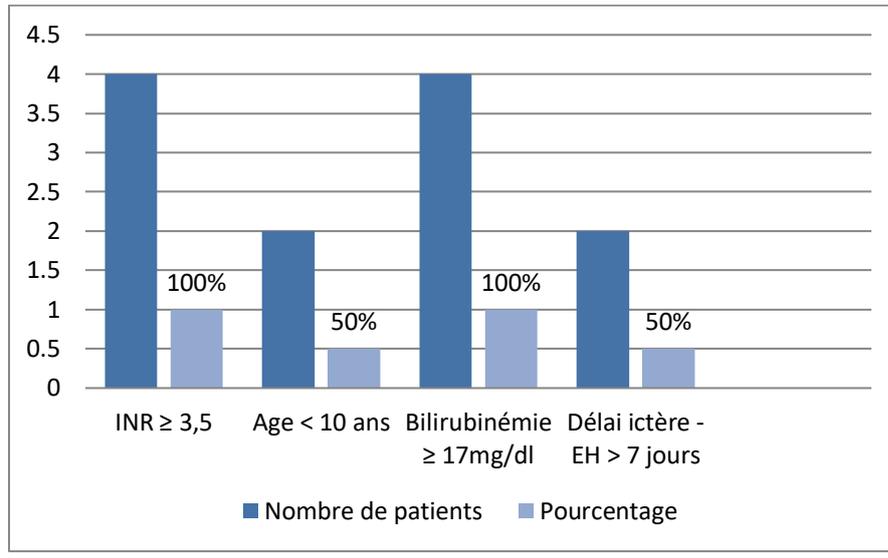


Figure 13: Critères de transplantation hépatique dans notre série.

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

- 8 patients de notre série, soit 44.5% 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.
- Les causes du décès identifiées ont été les suivantes :

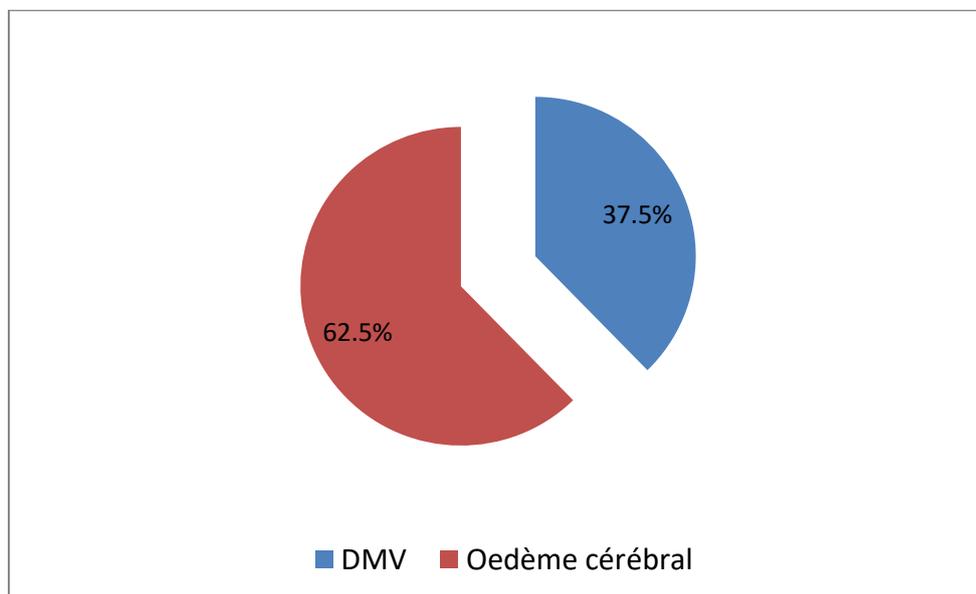


Figure 14 : Causes du décès dans notre série.

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.

1. Facteurs intrinsèques de la régulation du DSH :

- Les facteurs de la régulation intrinsèque du DSH sont d'origine vasculaire [10], métabolique [11] et réciproque (artère hépatique/veine porte).

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.

3. Fonctions métaboliques du foie :

1. Métabolisme protéique :

- Le foie synthétise l'albumine, une grande partie des protéines de l'organisme, la plupart des facteurs de la coagulation: 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 IHA [12]. Le foie participe à la synthèse de glutamine et d'ions ammonium.

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.

3. Métabolisme lipidique :

- Les lipides accèdent au foie par la lymphe et le sang sous forme de chylomicrons, puis, sont dégradés en acétylcoenzyme A.
- L'acétyl-coenzyme A est une molécule-clé dans le cycle des acides tricarboxyliques, la synthèse de phospholipides, du cholestérol et des lipoprotéines. Elle est soumise à l'influence hormonale du glucagon et de l'insuline.

4. Fonction endocrinienne du foie :

- La moitié de l'insuline sécrétée par le pancréas est dégradée par le foie au premier passage. 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.

5. 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. Du fait de sa capacité phagocytaire, il a le rôle de filtre entre la circulation gastro-intestinale et la circulation générale.

6. Sécrétion biliaire :

- La bilirubine synthétisée, qui provient en grande partie de la destruction des globules rouges, est transportée 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.

- La bile permet d'éliminer à partir du foie beaucoup de substances endogènes ou exogènes. Elle est secondairement modifiée dans les voies biliaires intrahépatiques et au niveau vésiculaire. De cette manière, les constituants de la bile se trouvent à forte concentration dans la bile vésiculaire.

7. Biotransformation des médicaments :

La biotransformation hépatique des médicaments fait intervenir plusieurs éléments: La clairance hépatique, le débit sanguin hépatique et l'activité enzymatique hépatique

8. Autres fonctions hépatiques :

- Le foie est le principal lieu de stockage du fer et participe à son homéostasie [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, et 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. Par ailleurs, la diminution de l'épuration de certains facteurs activés peut expliquer un état d'hypercoagulation intravasculaire [20,21].
- La fibrinolyse est 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].

B. Modifications hémodynamiques :

1. Anomalies cardiovasculaires et respiratoires:

- Au cours des insuffisances hépatocellulaires, on observe une vasodilatation artérielle systémique par libération de molécules vasodilatatrices, notamment de monoxyde d'azote (NO) et de prostacyclines; ce qui provoque un syndrome hyperkinétique, avec une augmentation du débit cardiaque et une baisse de la PAS [25].
- L'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine entraîne le syndrome hépato-pulmonaire, l'hypertension porto-pulmonaire, le syndrome hépato-rénal et certains troubles de l'hémostase [26,27].

2. Fonction rénale :

- En cas d'insuffisance hépatocellulaire aigue, on observe une rétention hydrosodée marquée qui est aggravé par l'activation du système rénine-angiotensine et sécrétion d'ADH.
- L'apparition d'une insuffisance rénale peut avoir des causes multiples mais doit faire rechercher un syndrome hépato-rénal (SHR), facteur de mauvais pronostic [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, un œdème cérébral avec hypertension intracrânienne.
- La physiopathologie de l'EH reste imparfaitement connue. L'œdème cérébral est à la fois cytotoxique par atteinte des cellules astrocytaires et vasogénique par augmentation du débit cérébral ayant perdu son autorégulation [30-32].

- 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].

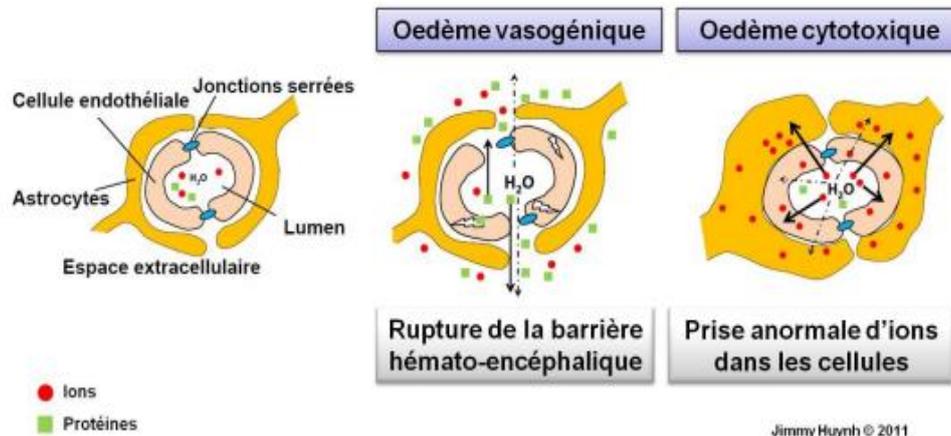


Figure 15 : Œdème cérébral au cours de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë

2. Coagulopathie :

- La coagulopathie associe une diminution des facteurs de coagulation, une thrombopénie et une thrombopathie avec une CIVD, voire une fibrinolyse secondaire

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 et respiratoires:

- Un syndrome hyperkinétique et syndrome hépato pulmonaire peut apparaître de façon rapide dans l'évolution de l'insuffisance hépatique aiguë.

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.

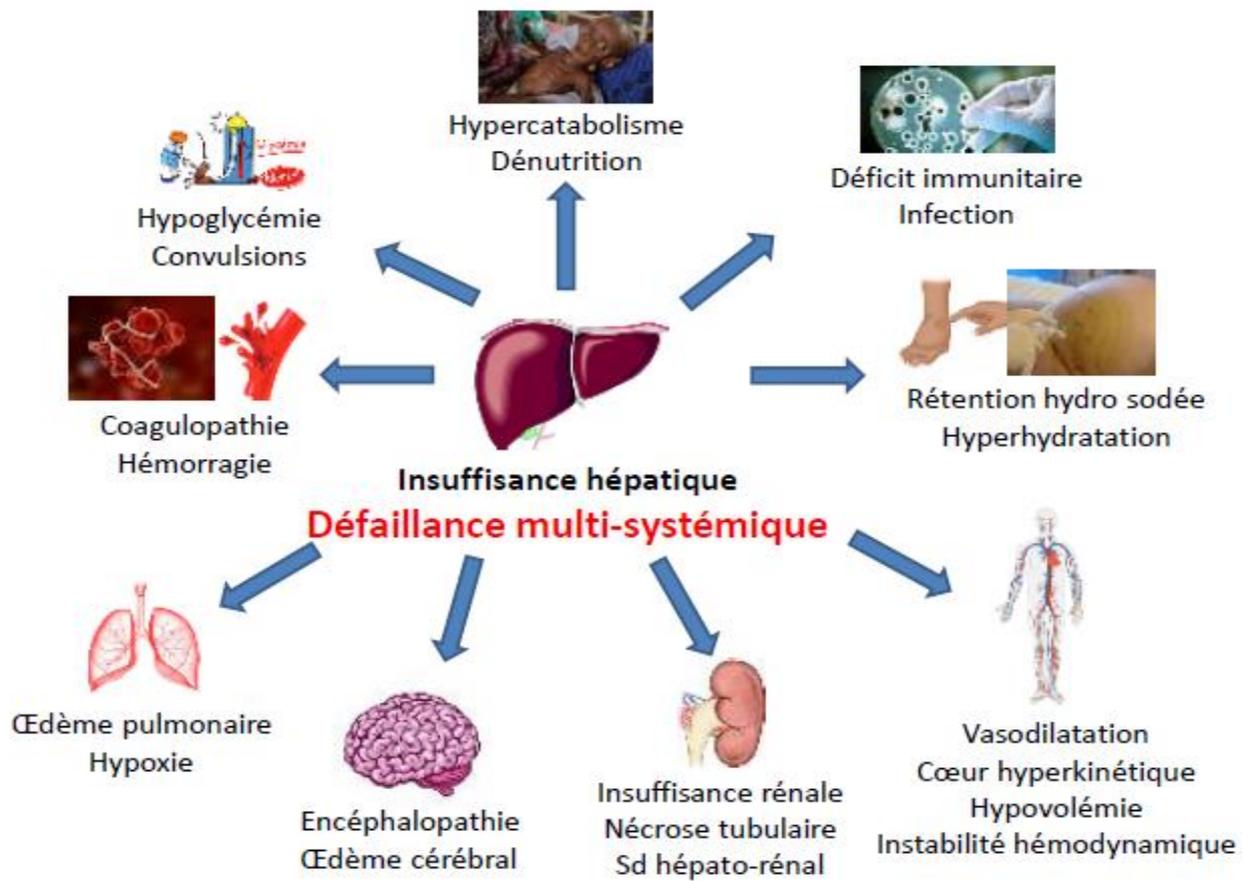


Figure 16 : Schéma résumant les défaillances résultant de l'IHA chez l'enfant

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 9,52 ans avec une prédominance dans la catégorie des enfants avec un âge entre 2 et 15 ans. 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 nôtre, une catégorie d'âge où l'insuffisance hépatocellulaire aigue due aux maladies métaboliques est très fréquente.

Auteur	Age médian (année)
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
Série marrakech (2017)	4
Notre série	9,52

Tableau 8: Tableau comparatif des âges médians de survenue de l'IHA.

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.

CHAPITRE 3 :

DIAGNOSTIC

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE:

A. Circonstances de survenue :

- L'IHA 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: les troubles digestifs faits de diarrhées ou vomissements (5.5%), l'ictère (33%) et le trouble de conscience (55,5%).
- Ces résultats sont similaires avec les autres études [41–43]. L'encéphalopathie hépatique présente dès l'admission chez les enfants atteints d'IHA montre la gravité de la pathologie.

B. Interrogatoire :

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
- Prise d'herbe médicinale, plante toxique médicaments (paracétamol, antibiotiques..)

2. Antécédents familiaux :

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

C. Clinique :

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.
- L'EH chez le nourrisson peut se traduire uniquement par une modification du caractère, une agitation avec des cris. Ces premiers signes précèdent l'installation d'un coma ; d'abord agité avec hypertonie, puis plus profond avec hypotonie et mydriase.

2. Chez l'enfant :

- Le syndrome clinique de l'IHA est dominé par l'association d'un ictère à des signes d'encéphalopathie hépatique [47]. L'EH est classée en quatre stades cliniques, repris dans le Tableau 10.
- L'EEG retrouve un tracé de souffrance métabolique classé en quatre stades. Le Doppler trans-crânien de l'ACM 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].

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>	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	Décébration Convulsions	Tracé déprimé Amplitude décroissante Pas de réactivité
V				EEG quasi plat ou plat

Tableau 9 : Stades cliniques et électriques de l'encéphalopathie hépatique chez l'enfant

[50]

Paramètres cliniques		Vicky L. Ng	Lee WS	Yankol Y	Di Giorgio A	Notre série
Signes fonctionnels	Asthénie/Anorexie	NC	NC	95%	NC	55.5%
	Fièvre	38%	NC	77%	NC	27.75%
	Convulsions	6%	NC	NC	NC	11%
	Ictère	77%	71%	100%	44%	100%
	Diarrhée et/ou vomissements	NC	NC	86%	38%	50%
	Hépatomégalie	NC	54%	95%	NC	0%
	Splénomégalie	NC	20%	54%	NC	0%
Signes physiques	Ascite	NC	10%	54%	NC	5.5%
	Encéphalopathie hépatique :					
	Grade 1	27%	16%	13%	4%	16.5%
	Grade 2	13%	31%	46%	24%	33,5%
	Grade 3	8%	24%	36%	30%	27.5%
Grade 4	5%	15%	5%	41%	16,5%	

Tableau 10 : Signes cliniques de l'IHA dans les études observationnelles.

- 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 44%.

II. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

A. Bilan diagnostique :

1. Bilan d'hémostase :

- Le bilan d'hémostase, permet de caractériser le défaut de synthèse hépatique, notamment le TP et le facteur V qui, inférieurs à 20 % [56].
- L'élévation de l'INR dans l'IHA est un marqueur d'IHC sévère. Une CIVD avec allongement du TCA et présence de D-dimères peut aussi être présente dans certaines étiologies ou en cas de défaillance multi-viscérale. [50]

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

Tableau 11 : Moyenne d'INR dans les études observationnelles

- Les chiffres d'INR étaient > 2 dans toutes les études observationnelles, ce qui rejoint les résultats de notre étude.

2. Bilan hépatique :

➤ Cytolyse hépatique :

- 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 :

- 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.

➤ Hypoalbuminémie:

- Dans notre série, l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez les 5 patients qui ont bénéficié de ce bilan, avec une moyenne de 27g/l; ce qui rejoint les résultats de la série d'Alam S [44] avec une moyenne d'albumine de 23 g/l. 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 :

- L'ammoniémie a été réalisée chez 7 patients de notre série, une hyperammoniémie a été observée chez tous les cas avec une moyenne de 384 $\mu\text{mol/L}$; rejoignant les moyennes trouvés dans les séries de Yankol Y [42],

➤ Hyperlactatémie :

- 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 ; rejoignant les moyennes des séries de Vicky L. Ng [40] et Alam S [44]

➤ Hypoglycémie :

- Dans notre série, 10 patients avaient présenté une hypoglycémie profonde initialement, 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 réalisée 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.

- Pour Zhao P [46], l'analyse de la glycémie a été réalisée 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.

B. Bilan étiologique :

- 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
 - ✓ 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
 - ✓ Rapports lactate/pyruvate/et acétoacétate/ β -OH butyrate
 - ✓ Acide delta-aminolévulinique et succinylacétone urinaires
 - ✓ Spot test galactosémie érythrocytaire (avant transfusion de CG)
 - ✓ Cuprémie, cuprurie sur recueil de 24 h, céruléoplasmine, Ferritinémie
 - ✓ Biopsie de peau (culture de fibroblastes) et/ou muscle
 - ✓ 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, , Triglycérides, ferritine, LDH, myélogramme
- ✓ Alphafœtoprotéine, LDH, βhCG
- 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 (72%) et une échographie abdominale (94.5%).
- Le bilan toxique était positif chez 9 patients (50%) : paracétamolémie positive (27.75%), trace d'atractylis gummifera (25%). Les sérologies virales étaient positives chez 6 patients (33,25%), alors que l'échographie abdominale était pathologique chez les 2 patients (11%), mais n'avait pas révélé d'obstruction vasculaire ou des voies biliaires.

C. Autres examens complémentaires :

1. Scanner cérébral :

- Le scanner cérébral est utilisé pour exclure les causes d'altération aigue de l'état de conscience chez les patients atteints d'IHA comme l'hémorragie intracrânienne [63].
- Dans notre série, 5 scanners cérébraux parmi les 10 réalisés avaient objectivé l'existence d'un œdème cérébral diffus.

2. IRM cérébrale :

- Il s'agit d'un examen encore peu utilisé dans le cadre de l'IHA chez l'enfant [64].

3. Doppler transcrânien (DTC) :

- C'est un moyen utilisé pour mesurer la pression intracrânienne (PIC) et la pression de perfusion cérébrale. Une élévation de la PIC entrainera donc une diminution des VD et une augmentation de l'IP.

CHAPITRE 4 :

ETIOLOGIES

I. CAUSES INFECTIEUSES :

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

- 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].
- 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.

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.
- Chez l'enfant sain, l'hépatite à EBV est fréquente, on rappellera la fréquence de l'œdème sus-orbitaire pour le diagnostic d'infection à EBV [66,67].
- Les hépatites des infections virales congénitales ou néonatales (rubéole, CMV, herpès, varicelle-zona, EBV, 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].

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.
- Le diagnostic précoce est essentiel pour améliorer la survie et limiter les séquelles, la gravité dépend de l'atteinte neurologique et du type viral [67].

3. Rubéole congénitale :

- Chez le nouveau-né, la rubéole congénitale peut se manifester par des malformations multiples pouvant survenir chacune isolément ainsi que par un syndrome septicémique.
- Le tableau clinique associe un purpura thrombopénique, un ictère, une hépatomégalie, une splénomégalie, des convulsions et des anomalies osseuses radiologiques [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 :

- La syphilis congénitale se voit surtout dans les milieux socio-économiques défavorisés. C'est une maladie qui doit être dépistée précocement, car très grave pour l'enfant [66].
- Le diagnostic repose sur la recherche du germe (tréponème) dans les sérosités nasales, les lésions cutanées, les fissures muqueuses, et sur la sérologie [72].

2. Leptospirose :

- C'est une maladie de répartition mondiale, allant du syndrome grippal à l'atteinte multiviscérale avec sd hémorragique. L'atteinte rénale est une des

caractéristiques prédominantes quelle que soit la sévérité. La mortalité peut atteindre 5% des cas.

- Le diagnostic peut être confirmé par sérologie à partir de la 2ème semaine de maladie.

3. Leishmaniose :

- La leishmaniose viscérale infantile (LVI) est une parasitose à déclaration obligatoire. Les signes cliniques sont dominés par la triade classique : fièvre, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse. 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 :

- Il s'agit d'une maladie autosomique récessive rare marquée par une impossibilité de métaboliser la tyrosine à cause d'un déficit de l'enzyme fumaryl acétoacétate 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 aiguë, subaiguë et chronique.
- Les causes majeures de décès étaient liées à l'IHA 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 génétique de transmission autosomique

récessive. L'anomalie concerne le métabolisme des glucides rendant la transformation du galactose en glucose impossible, par déficience enzymatique du galactose-1-phosphate uridyl transférase (GALT) ce qui donne lieu à une accumulation de galactose-1-phosphate

- La présentation clinique associe hépatopathie, tubulopathie et cataracte [77]. Ces troubles peuvent conduire au décès de l'enfant.

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, le retard staturo-pondéral, l'hépatomégalie et les malaises gastrointestinaux; suite à la diversification alimentaire d'un enfant. Biologiquement, on constate une hypoglycémie post-prandiale, hypophosphatémie, hyperlactacidémie, hyperuricémie, allongement du temps de coagulation, et l'élévation des transaminases et de la bilirubine.
- Le diagnostic repose sur l'étude génétique ou le dosage de l'aldolase B sur une biopsie hépatique. Le pronostic est excellent après éviction du fructose.

D. Hémochromatose néonatale :

- L'hémochromatose néonatale est une affection mortelle, se caractérise par une surcharge en fer apparaissant à la naissance. 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.
- 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.

E. Maladie de Wilson :

- La maladie de Wilson est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par une accumulation du cuivre dans le foie, le cerveau, le rein, la cornée secondaire à un défaut d'excrétion biliaire
- L'atteinte hépatique et neurologique est le mode de révélation le plus fréquent chez l'enfant habituellement au-delà de l'âge de 5 ans.
- Un taux bas de céruléoplasmine plasmatique associé à une excrétion urinaire élevée est très évocateur de la maladie de Wilson. En l'absence de traitement spécifique son évolution se fait irrémédiablement vers l'insuffisance hépatique.

F. Citopathies mitochondriales : [91,92]

- Elle représente une cause métabolique très fréquente d'IHC chez le nourrisson et le nouveau-né. Elle est due à des déplétions et des mutations de l'ADN mitochondrial.
- Les tableaux cliniques sont très hétérogène: une hypoglycémie, vomissements , une acidose et une atteinte hépatique, neurologique , cardiaque ou multisystémique, à la naissance ou après un intervalle libre variable .
- Le diagnostic est suggéré par l'atteinte d'autres organes, une hyperlactatémie, et confirmé par l'étude enzymatique de la chaîne respiratoire de l'ADN mitochondrial sur biopsie musculaire ou hépatique. A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. La transplantation hépatique est contre indiquée en cas d'atteinte extra hépatique.

G. Déficits du cycle de l'urée :

- 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. 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. Le traitement spécifique est efficace, et repose sur un régime restreint en protides, les épurateurs d'ammoniac ; éventuellement associé, à une supplémentation en citrulline. [93].

H. Anomalies de la β oxydation mitochondriale des acides gras :

- Les anomalies de la β oxydation mitochondriale des acides gras sont responsables de carence énergétique en cas de jeune, et de manifestations toxiques par accumulation de radicaux acylcarnitines en amont des déficits. la présentation clinique est variable.

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. Le diagnostic confirmé par dosage enzymatique sur fibroblastes et recherche des mutations. [94,95]

III. CAUSES TOXIQUES :

A. Intoxication au paracétamol :

- C'est la première cause toxique d'IHA grave 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]. Les premières 24 heures sont marquées par l'apparition de signes digestifs; 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 4^e heure post-intoxication. Ce nomogramme n'est applicable qu'en cas d'intoxication en une prise.

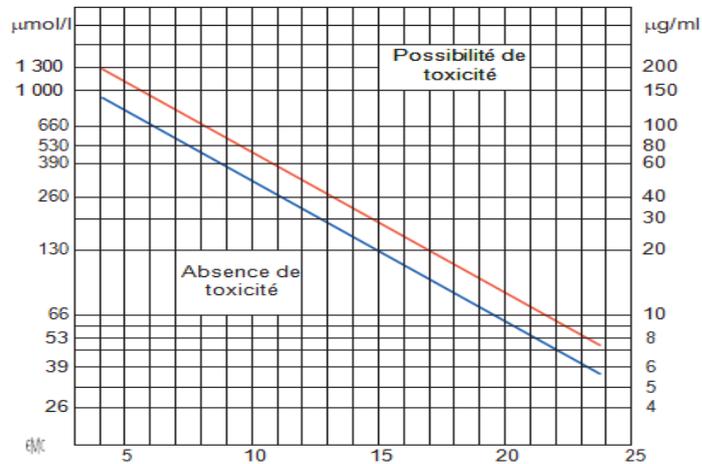


Figure 17: Nomogramme de Rumack et Matthew [103].

B. Autres intoxications médicamenteuses :

- Les autres causes d'hépatites toxiques sont multiples [105,106] :
 - 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)
 - Les antibiotiques : les macrolides, les anti-tuberculeux (Isoniazide (RIMIFON), par les inducteurs enzymatiques (Rifampicine+++) [106].

C. Intoxication à l'Atractylis Gummifera :

- 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 [107]. Elle ressemble fortement à l'artichaut sauvage (figure 19). Elle est retrouvée en Afrique du Nord et au sud de l'Europe [108,109].

- Les intoxications par le chardon à glu sont essentiellement accidentelles par confusion avec d'autres plantes comestibles [110]. Elle comporte plusieurs phases [111] :
 - la phase de latence de six à vingt-quatre heures
 - la phase symptomatique avec des troubles gastro-hépatiques représentés par des signes digestifs [112]. Les troubles neurologiques qui peuvent aller jusqu'au coma [110]. Les troubles hématologiques comportent purpura et hémorragies. Les signes biologiques peuvent mettre en évidence une, une IRA évoluant vers l'anurie [113]. On observe aussi une hypoglycémie profonde, une cytolysé hépatique [114- 117].
 - la phase de complications est marquée par des troubles respiratoires avec encombrement, dyspnée d'installation progressive même asphyxie et des troubles cardiovasculaires avec tachycardie, et effondrement de la tension artérielle.
- Le traitement 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].



Figure 18 : *Atractylis gummifera*.

IV. CAUSES AUTO IMMUNES :

A. Chez le grand enfant :

- L'hépatite est associée à la présence des autoanticorps non spécifique d'organe plasmatiques mis en évidence par immunofluorescence.
- L'examen montre le plus souvent une hépatomégalie, une splénomégalie, parfois un ictère une ascite et des angiomes stellaires et atteinte extra hépatique.
- Sur le plan biologique: une cytolysse, avec un temps de Quick anormal.
- La laparoscopie et la biopsie hépatique à l'aiguille sont nécessaires pour évaluer le degré d'agressivité histologique et surtout pour rechercher une cirrhose.

B. Chez le nourrisson :

- 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. La biopsie hépatique à l'aiguille met en évidence la transformation des hépatocytes en cellules géantes multi nucléés.

V. CAUSES VASCULAIRES :

A. Maladies veino-occlusives :

- C'est une obstruction non thrombotique des veines hépatiques de plus petit calibre par un épaissement concentrique sous-endothéliale fait d'œdème, d'hématies, puis de fibrose lâche. L'atteinte peut être totalement asymptomatique ou se manifeste par des douleurs de l'hypochondre droit, ascite, hépatomégalie et ictère. Biologiquement ; une cytolysse et cholestase modérée.
- Dans les cas plus graves, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique voir un syndrome de défaillance multi viscérale 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 centro lobulaires.
- Le mode de début peut être aigu avec une hépatomégalie et d'une ascite. Suraigu avec un tableau d'IHC d'évolution rapidement fatale. Ou insidieux avec apparition progressive d'une hépatomégalie isolée [122].
- L'échographie hépatique permet, de suspecter le diagnostic en montrant les anomalies de la VCI ou des VSH qui peuvent être comprimée, sténosée ou thrombosée, l'hépatomégalie [123]. La cavographie confirme le SBC et permet une étude des pressions sus et sous–hépatiques à la recherche d'un éventuel gradient. Elle permet aussi de tenter le cathétérisme et l'opacification des veines sous–hépatiques [125].

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. Elle survient en présence de l'association d'une hypoxie hépatique à une congestion veineuse hépatique le plus souvent secondaire à une cardiopathie préexistante. La mortalité 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. Le diagnostic est évoqué sur l'association d'une tumeur du foie avec un taux d'alpha– fœto–

protéine sérique élevé.

- L'imagerie permet de confirmer la localisation intrahépatique de la masse, de renseigner 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.
- Le traitement associe une chimiothérapie 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.

B. Leucémie aigue :

- Hémopathie caractérisée par une prolifération anormale de globules blancs dans la moelle osseuse, avec infiltration des différents organes. Elle est représentée par 2 grands types: Les leucémies aiguës lymphoblastiques et les leucémies aiguës myéloblastiques.
- Le diagnostic clinique fait d'un sd anémique, un sd hémorragique et sd tumorale, une splénomégalie, associée à une hépatomégalie. La biologie met en évidence une anémie normochrome, une thrombopénie et une hyperleucocytose ou une lymphopénie. 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. L'IH grave est liée à l'envahissement massif du foie par les blastes.

ETIOLOGIE	Lee WS	Vicky L. Ng	Silverio CE	Yankol Y	Di Giorgio A	Alam S	Zhao P	Notre série
Infectieuse :	54,63%	8%	61,3%	18,2%	2%	16,66%	18,75%	33,25%
HVA	9,27%					10%		22.25%
EBV			25,8%					5.5%
HSV			6,45%					5.5%
Autres	45,36%		29,05	18,2%		6,66%	18,75%	
Toxique :	19,58%	NC	3,22%	31,8%	16%	10%	25%	61%
Paracétamol	14,44%				11%		9,37%	27.75%
A.gummifera								27.75%
Ansérine								5,5%
Autres	5,14%		3,22%	31,8%	5%		15,62%	
Métabolique	22,68%	8%	12,9%	0%	17%	36,66%	6,25%	0%
Autoimmune	3,09%	9%	9,7%	4,6%	18%	6,66%	0%	0%
Vasculaire	0%	NC	0%	0%	0%	3,33%	0%	0%
Maligne	0%	NC	12,9%	0%	0%	16,66%	3,12%	0%
Indéterminée	0%	51%	0%	45,4%	47%	10%	46,87%	5,5%

Tableau 12: Répartition des étiologies dans les études observationnelles.

- Les causes indéterminées représentent un pourcentage élevé dans les étiologies de l'IHA qui s'approche de la moitié dans certaines séries. Ce pourcentage est inférieur dans notre série et n'atteint que 5.5% des étiologies, ce qui est le même cas de la série d'Alam S (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.
- Dans notre série, les causes infectieuses représentent 33,25% des étiologies dominé par l'hépatite A (22.25 %). 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'IHA liée à l'HVA chez les enfants d'un pays en voie de développement -Pakistan-. 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.
- Dans notre série, les étiologies toxiques constituent 61% des étiologies, dominés par l'intoxication au paracétamol (27.75%). Ce pourcentage reste le plus élevé des différentes séries retrouvées dans la littérature.

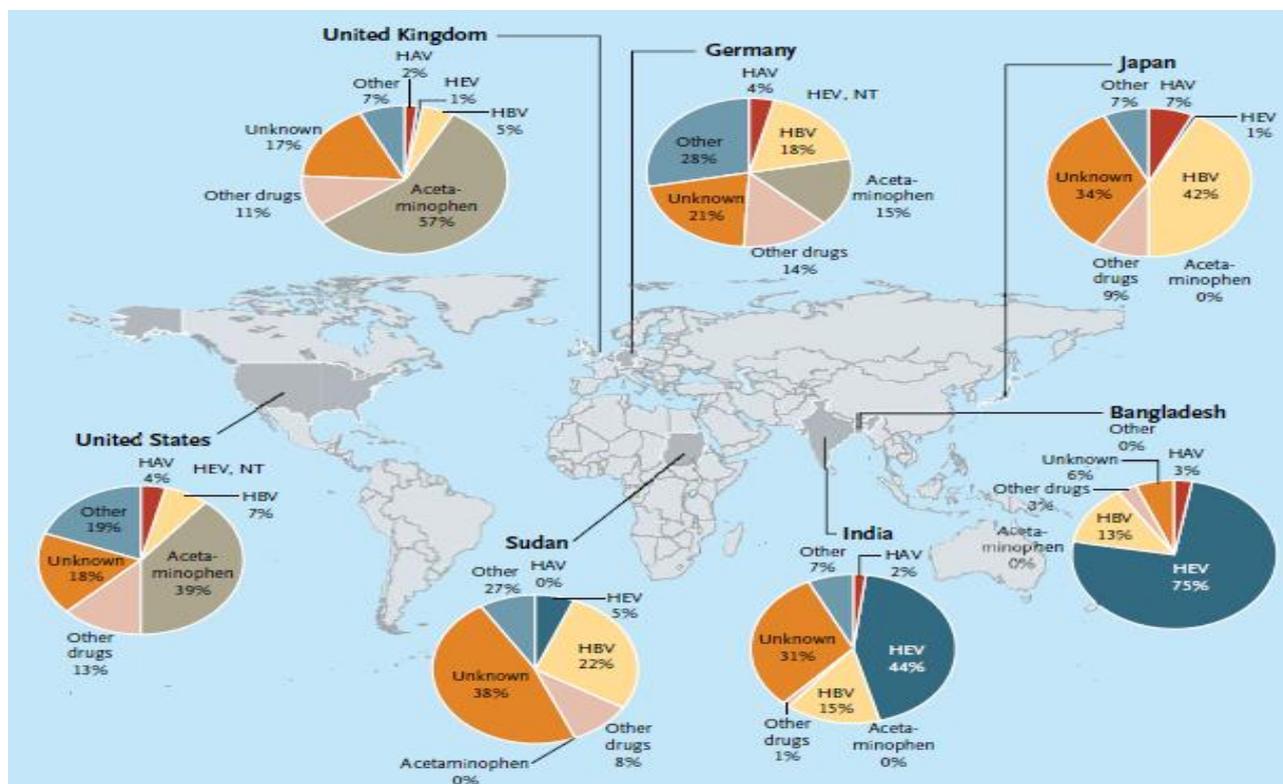


Figure 19: Répartition mondiale des causes de l'IHA [130].

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

CHAPITRE 5 :

COMPLICATIONS

I. ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE :

- 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 difficile à évaluer, vu que l'EH peut aller de l'irritabilité et inactivité au coma [134–136].
- En cas d'IHA, Il y a une relation étroite entre l'hyperammoniémie artérielle élevée et le développement de l'encéphalopathie, avec un plus grand risque d'HTIC quand l'ammoniémie est soutenue aux alentours de 150 à 200 μmol par litre [142,145].

Série	Vicky L. Ng	Notre série
<u>Grade d'EH à l'admission :</u>		
Grade 0	47%	5.5%
Grade 1	27%	16.5%
Grade 2	13%	33,5%
Grade 3	8%	27,75%
Grade 4	5%	16,5%
<u>Grade d'EH maximal :</u>		
Grade 0	36%	5.5%
Grade 1	22%	11%
Grade 2	18%	33.5%
Grade 3	14%	5.5%
Grade 4	11%	44.5%

Tableau 13 : Comparaison de l'évolution de l'EH.

- 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, presque tous les patients de notre série (94.5%) avaient une EH à leur admission, mais notons qu'il s'agit d'une étude réalisée dans un service de réanimation où la présence d'EH était la principale indication de transfert.
- L'évolution dans notre série s'est faite dans le sens d'augmentation importante du pourcentage du grade 4, atteignant 44.5% des patients. Ce qui est élevé par rapport à la série de Vicky L.Ng [40] où les grades 3 et 4 ont atteint que 25%.

II. ŒDEME CEREBRAL :

- L'œdème cérébral complique plus que la moitié des encéphalopathies hépatiques en stade III et IV, il est responsable d'une HTIC avec risque d'engagement cérébral.
- L'hypertension intracrânienne due à un œdème cérébral sévère reste l'une des principales causes de décès dans le monde des enfants atteints d'IHC. Chez qui, le taux de survie sans transplantation hépatique reste médiocre [137].
- Dans notre série, l'œdème cérébral est survenu chez 27.75% 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 :

- Le facteur V, le TP, l'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].
- 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, 22.25% des cas de notre série ont présenté des manifestations hémorragiques : purpura et ecchymoses (5.5%), gingivorragie (11%), hématurie (5.5%).
- Bien que la plupart des individus aient une hémostase normale malgré un INR prolongé, certains peuvent avoir des manifestations d'un état hyper coagulable (thrombose veineuse portale) ou hypo coagulable (hémorragies actives) [160].

IV. INSUFFISANCE RENALE AIGUE :

- Il est recommandé d'utiliser la classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE). 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.

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

Tableau 14 : Classification RIFLE modifiée pour la pédiatrie (pRIFLE)

- Le syndrome hépatorénal (SHR) est une complication redoutée qui peut s'associer à l'IHA chez l'enfant [163-164]. 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. 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]. Dans l'étude prospective PALF (Pediatric Acute Liver Failure), près de 10% des patients ont besoin d'un support d'hémodiafiltration; 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, 6 patients avaient présenté une insuffisance rénale aigue, soit 33,33% des cas, avec une origine toxique retenue comme cause dans tous ces cas. 4 patients parmi les patients présentant une IRA sont décédés.

V. TROUBLES METABOLIQUES ET HYDRO ELECTROLYTIQUES :

- Dans notre série, l'hypoglycémie était la complication métabolique la plus fréquente (55.5%), 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, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doit être surveillée de près et corrigée [168]. Dans notre série, les troubles hydro électrolytiques ont été dominées par l'hyponatrémie (22.25%) et l'hyperkaliémie (11%).
- 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 aigue, une alcalose métabolique par hypokaliémie, ou une acidose métabolique suite à la nécrose hépatique, au choc ou par augmentation du métabolisme anaérobie [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 risque d'infection est d'autant plus élevé que le patient présente des dispositifs invasifs. 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. Les infections bactériennes sont observées chez 10% à 80% des patients adultes atteints d'IHA.
- Dans notre série, les infections bactériennes secondaires avaient touché 11% des patients
- 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.

VII. DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE :

- La survenue d'une 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 hépato pulmonaire [176].
- L'œdème pulmonaire est une complication sous-estimée de l'IHA, qui peut être d'origine neurogène ou associé à une surcharge liquidienne [178]. Trewby et Al rapportent, chez 37 % des patients en hépatite fulminante, des signes cliniques et radiographiques d'œdème pulmonaire [177]. Dans notre série, aucun cas de SDRA n'a été rapporté.

VIII. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :

- Le dysfonctionnement circulatoire sont fréquents chez les patients atteints d'IHA et sont souvent d'origine multifactorielle [8]. Un syndrome hyperkinétique peut se voir

chez les patients présentant une IHA sévère 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 6 patients (33,25 %). La non-réponse au vasopresseur peut traduire également une insuffisance surrénalienne, fréquente au cours des insuffisances hépatiques sévères [179].
- Dans notre série, l'instabilité hémodynamique est survenue chez 33,25% des patients, et a été l'une des principales causes du décès.

IX. DEFAILLANCE MULTIVISCERALE :

- Le syndrome de défaillance multi viscérale 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.
- Dans notre série, cette complication est survenue chez 16.5% 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.
 - Indication de la transplantation hépatique

I. MONITORAGE ET MISE EN CONDITION :

- L'admission dans 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]. La contention du patient est requise en cas d'agitation.
- Un monitoring cardiorespiratoire avec bilan des 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'une complication
- La mise en place des cathéters artériels et veineux centraux doit être réservée aux patients graves. Dans notre série, tous les patients avaient bénéficié d'un monitoring standard, avec mise en place de cathéters artériels et veineux chez 77,75% et surveillance étroite du bilan hydrique chez tous les patients.

II. TRANSPORT AU CENTRE TERTIAIRE ET ADMISSION EN USI

PEDIATRIQUE :

- La détérioration neurologique potentiellement rapide chez l'enfant en IHA et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire implique son transfert précoce vers un centre de transplantation hépatique pédiatrique [131,159].
- 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 une surveillance clinique stricte peut être effectuée ce qui est le cas souvent des unités de soins intensifs pédiatriques.
- 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 :

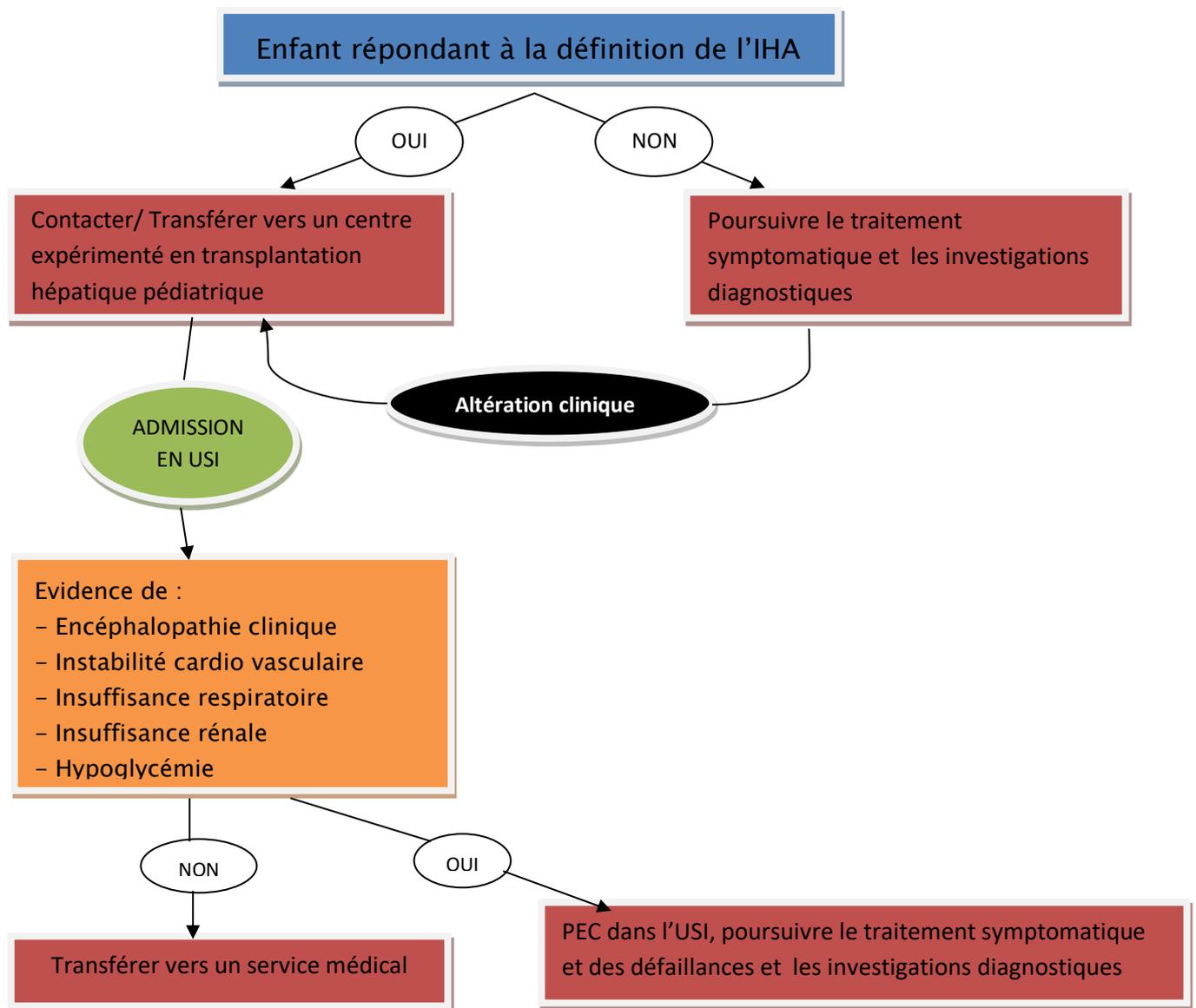


Figure 20 : Algorithme de PEC des patients répondant aux critères d'IH

III. SUPPORT NEUROLOGIQUE :

- Les objectifs du support neurologique sont: le maintien d'une bonne perfusion cérébrale, Contrôle de l'ammoniémie et son métabolisme cérébral et la prévention de l'infection.

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

- 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 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. L'hypoxémie doit être évitée.
- La réduction de l'ammoniac peut être un moyen efficace de traiter l'encéphalopathie hépatique; dans ce cadre, la réduction de l'apport protidique est nécessaire, ces apports ne doivent pas dépasser 1 mg/Kg.
- Le lactulose permet le maintien d'un transit régulier 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 a été utilisé chez 75% des patients.
- La décontamination digestive à peu d'effets démontrés dans la littérature, et le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité reste élevée en cas d'utilisation de la néomycine.

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. Les études n'ont pas rapporté de bénéfice sur la survie des patients. 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 [184]. L'USALFSG n'a rapporté aucune amélioration globale de la mortalité à 21 jours après surveillance de la PIC [142].
- 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 PPC > 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].

- 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 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.

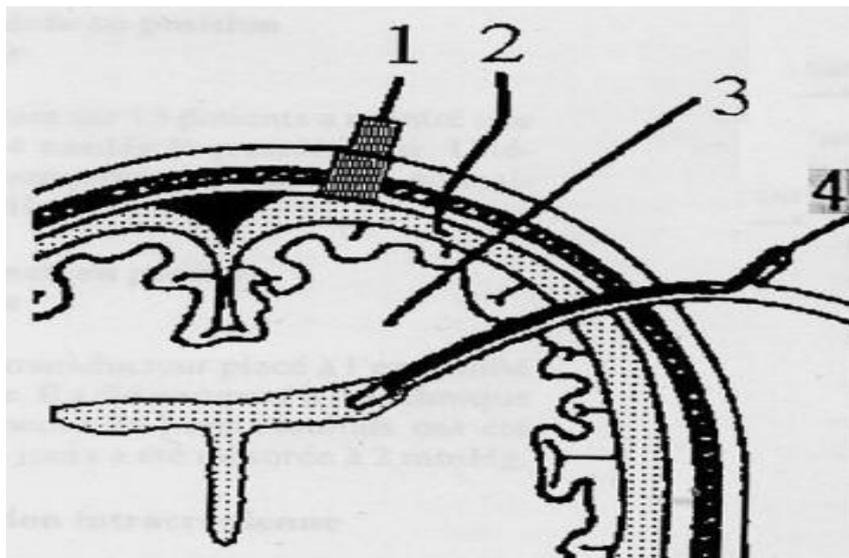


Figure 21 : Techniques de mesure de la PIC [4]

- 1 : capteurs extraduraux
- 2 : capteurs sous duraux
- 3 : voie intra parenchymateuse
- 4 : voie ventriculaire

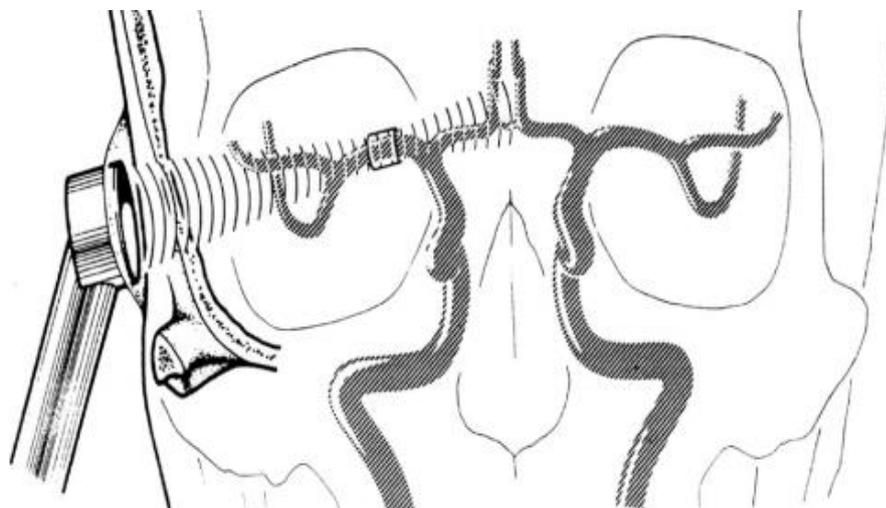


Figure 22: Position de la sonde de Doppler.

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

2. Osmothérapie :

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

a. Sérum salé hypertonique :

- Le sérum salé hypertonique diminue la PIC par diminution de la teneur en eau du cerveau grâce à son effet osmotique. Il stabilise le volume des cellules endothéliales cérébrales, ce qui améliore également la circulation cérébrale [187], sans effets secondaires hémodynamiques associés observés avec le mannitol.
- 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 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]. Dans notre série, l'utilisation du SSH a été réalisée chez 2 patients (11%), et ce, après échec d'une osmothérapie basée sur le mannitol seulement.

b. Mannitol :

- Le mannitol est un agent hyperosmolaire utilisé en première intention pour traiter une HTIC chez les patients adultes atteints d'IHA [131, 167]. Son effet principal se manifeste par une augmentation de l'osmolarité 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 n'est généralement pas recommandé d'utiliser le mannitol en cas d'hypovolémie, d'insuffisance rénale ou d'osmolarité sérique > 320 mOsm/L [131,167].

- Dans notre série, 27.75% des patients ont bénéficié d'une administration du mannitol.

3. Hypothermie :

- L'hypothermie thérapeutique (32-35 °C) réduit le métabolisme cérébral, l'inflammation systémique et neuronale, l'ammoniac, tout en améliorant simultanément le débit sanguin cérébral [196,197]; cependant, elle est associée à des effets secondaires tels que la coagulopathie, le trouble de rythme, le risque d'infection, les troubles électrolytiques, l'hyperglycémie et théoriquement la diminution de la régénération hépatique [196,197].
- 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 de 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 :

- 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].
- Hussain et al [64] ont rapporté leur étude pédiatrique rétrospective monocentrique une mortalité accrue chez les patients présentant des EEG montrant un ralentissement modéré à sévère, décharge épileptiforme et crise électrographique.

- La phénytoïne prophylactique a été utilisée pour supprimer l'activité épileptique infra clinique chez les patients adultes atteints d'IHA [200,201].
- Dans notre série, 4 patients ont présenté des crises convulsives, soit 22.25 % des cas ayant bénéficié d'une injection de diazépam (valium) à la dose de 0,5 mg/kg.

5. Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire :

- La sédation des enfants atteints d'IHA agités risque de fausser l'examen neurologique si aggravation de l'encéphalopathie. Les agents à courte durée d'action sont préférés. Les benzodiazépines et le propofol peuvent aggraver l'EH [203]. De plus, ils peuvent avoir un effet sédatif prolongé dans le cadre d'une insuffisance hépato cellulaire et devrait être évité.
- Le **propofol** 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 rémifentanyl** sont préférés [131].
- 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'IHA [205].
- Dans notre série, l'entretien de la sédation était basé sur l'association de midazolam et fentanyl chez tous les patients intubés. 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 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 :

- En général, les enfants atteints d'IHA développeront une vasodilatation périphérique entraînant une hypotension artérielle.
- Le remplissage doit se faire avec prudence, en raison du risque vital lié au développement d'un OAP, 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.
- En cas de persistance de l'hypotension, des drogues vasoconstrictrices doivent être initiées. 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 33,25% des patients, avec une dose moyenne de 1,08 μ /Kg/min.

V. SUPPORT VENTILATOIRE :

- Les enfants atteints d'IHA compliqué d'une EH peuvent nécessiter une intubation endotrachéale afin de protéger les voies aériennes.
- 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'hyperventilation peut être utilisée pour gérer l'apparition aiguë des signes en faveur d'HTIC, cependant, une hyperventilation soutenue doit être évitée. L'objectif gazométrique vise une normocapnie tout en évitant une hypoxémie [175].
- 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].
- Dans notre série, 44.5 % des patients ont été intubés au cours de leur hospitalisation. 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 nos résultats.

VI. SUPPORT HEMATOLOGIQUE :

- L'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) une transfusion plasmatique avant les procédures invasives ou dans le cadre d'un saignement actif.
- Les transfusions plaquettaires sont indiquées pour un taux de plaquettes <10 000/mm³ ou s'il existe un saignement actif avec une numération plaquettaire <50 000 [131,167].
- L'utilisation d'une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil d'hémoglobine pour la transfusion de 7 g/dL et une cible d'hémoglobine post-transfusionnelle de 7 à 9 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 : 11% des patients avaient bénéficié d'une transfusion par des CG, et 22.25% d'une transfusion par PFC.

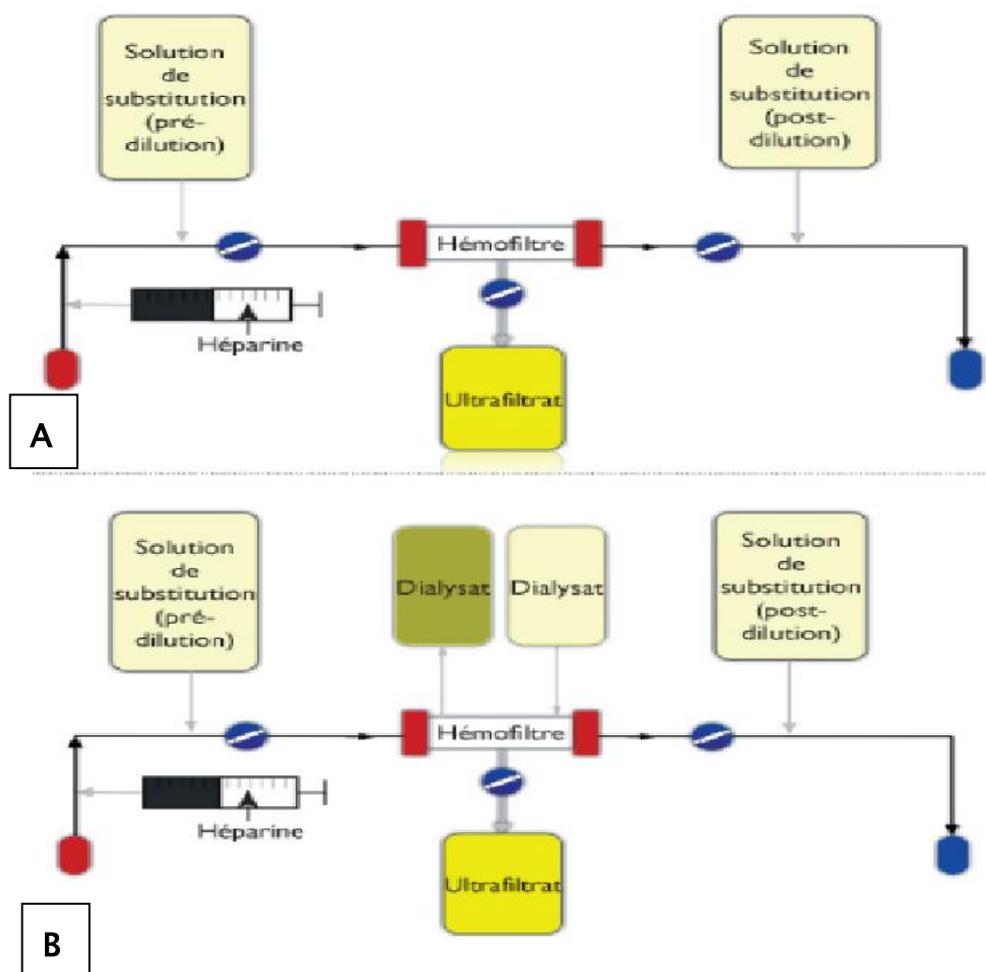
- Contrairement à notre étude, l'étude menée par le PALFSG sur 348 enfants atteints d'IHA avait objectivé des chiffres beaucoup plus élevés atteignant 42% pour la transfusion des CG et 63% pour la transfusion des PFC.

VII. SUPPORT RENAL :

- Les thérapies utilisées dans la prise en charge de l'IRA chez les enfants atteints d'IHA visent 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 intravasculaire 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 grave.
- La décision de démarrer la thérapie de remplacement rénale (TRR) doit reposer sur le degré de dysfonctionnement rénal, l'équilibre hydrique global, la présence ou non des troubles électrolytique ou métabolique. 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].
- 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].

- 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 (11%) parmi les 6 patients ayant présenté une IRA : un cas d'intoxication au paracétamol et un cas d'intoxication à l'atractylis gummifera.



VIII. SUPPORT INFECTIEUX :

- 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].

- 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].

IX. SUPPORT METABOLIQUE ET HYDRO ELECTROLYTIQUE :

- Les enfants atteints d'IHA 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 prévenir les dégâts d'hypoglycémie qui peuvent être irréversibles.
- 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 $\text{Na} < 120 \text{ mEq/L}$ 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 troubles électrolytiques observés dans les 48 heures suivant la correction.

X. SUPPORT NUTRITIONNEL :

- Les enfants atteints d'IHA nécessitent 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 la normo glycémie et fournir suffisamment de protéines pour les besoins métaboliques [228].
- Chez les patients présentant une encéphalopathie, une administration de 1 à 1,5 g de protéines/Kg/j est recommandée, avec contrôle de l'ammoniémie, avec une limitation de la charge protéique chez les patients aggravant l'ammoniémie [8].

- Lorsque la nutrition parentérale est nécessaire, de nombreux centres incluent les lipides intraveineux comme source de nutrition [230].
- Dans notre série, l'alimentation entérale a été maintenue chez 83.25% des enfants, une nutrition parentérale n'a été mise que chez 11% des cas. 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. Les facteurs précipitant son apparition comprennent l'hypo albuminémie, l'administration non contrôlée de fluides, et l'infection. Le traitement d'ascite comprend la restriction hydrique et l'usage de diurétiques. 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.
- 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 :

A. Causes toxiques :

- La N-acétyl-cystéine (NAC) est l'antidote à utiliser devant une intoxication au paracétamol, il permet de prévenir la nécrose hépatique aigue. 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 doit être continuée tant que l'encéphalopathie persiste.

- 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.
- 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.
- A l'opposé, 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 17 patients incluant tous les cas dont l'atteinte hépatique était liée au paracétamol.

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.
- Un score de wilson ≥ 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 aigüe 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_3 , Un régime pauvre en protéines supplémenté en amino acides, 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 β oxydation mitochondriale des acides gras :

- 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.
- Restreindre les graisses alimentaires à longues chaînes si 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, 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 $> 4000 /\text{mm}^3$.

- Le traitement immunosuppresseur doit être poursuivi pendant au moins deux ans, malgré la normalisation des fonctions hépatiques, pour éviter les rechutes.

2. Lymphohistiocytose familiale :

- Le traitement de cette pathologie se base sur une immunosuppression [239, 240]
- 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.
- 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.

A. Indications d'inscription pour transplantation hépatique :

- La décision repose sur l'expérience d'une équipe multidisciplinaire. Classiquement, la présence d'une EH clinique stade III ou IV associée à un TP ou un facteur V inférieurs à 20% justifie une transplantation en urgence.
- L'inscription doit être plus précoce s'il existe une ascite, un syndrome hépatorénal, une hyper bilirubinémie 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 $\mu\text{mol/l}$ [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.
- 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 possible.

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

- Certaines situations contre-indiquent la réalisation d'une transplantation hépatique comme les IHA avec potentiel de récupération spontanée; les maladies onco-hématologiques non contrôlées, des maladies métaboliques à expression neurologique grave ou encore le faible poids de certains nourrissons.
- La présence de séquelles neurologiques lourdes ou d'une défaillance multi viscérale 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.
- 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, et de laisser en place le foie natif. Le greffon est là temporairement, le temps que le foie natif régénère. Lorsque le foie natif a retrouvé sa fonction normale, l'immunosuppression est stoppé, le greffon s'atrophie et devient non fonctionnel.
- La TH 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].

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 µmol/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 µmol/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 22.25%, 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.

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

Tableau 15 : Comparaison des critères de sélection des patients avec IHA pour TH.

- 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.

Critère de King's College	Pourcentage
Délai ictère-encéphalopathie > 7 jours	50%
Age < 10 ans	44.5%
INR > 3,5	100%
Bilirubine > 300 µmol/l	100%

Tableau 16 : Critères du King's College retenus pour indiquer la TH dans notre série.

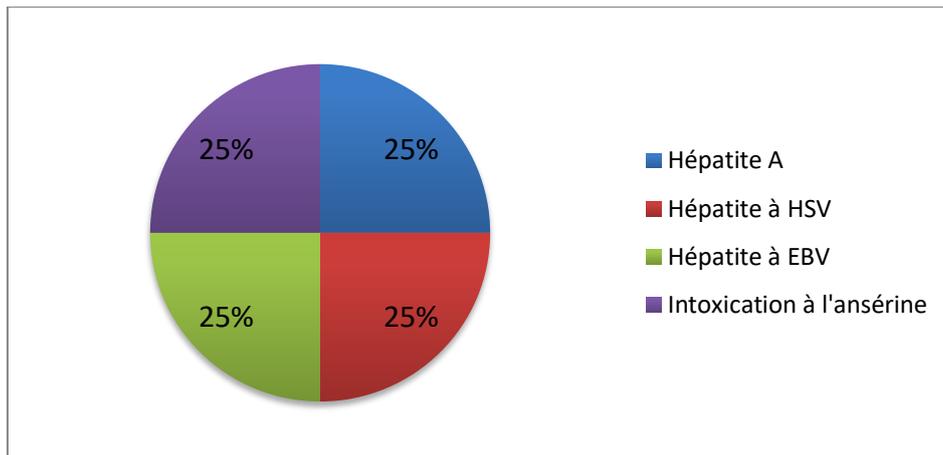


Figure 24 : Répartition des étiologies indiquant la TH dans notre série.

- 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 16.5% 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.

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^{er} 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 cytolysse hépatique GOT = 433UI/l (12N), GPT = 188UI/l (5N)/ et une cholestase GGT = 61 UI/l (1,5N), PAL = 364UI/l (3N), BT = 41 mg/l (20N), BL = 31 mg/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 sédaté, sous noradrénaline, 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 mise 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 : DMV suite à un choc septique réfractaire aux drogues vaso actives.
J26 : anisocorie en rapport avec un volumineux AVC hémorragique
J31 : décès

– 2^{ème} 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.
- 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 œsophagiennes
- 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®) 1 cc/h, Bi-antibiothérapie par Tazocilline (100mg/kg/8h) et Gentamycine (3mg/kg/j), et début d'une prophylaxie antimycotique par d'amphotéricine B (Fungizone®). L'acide ursodesoxycholique (Ursolvan® 200mg) a également été démarré dès J1 et. 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 il 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. 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.

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

J15 : Tableau de péritonitepostopératoire. L'exploration radiologique a mis en évidence une péritonite décapitée avec collection de la fosse iliaque droite, au bloc : deux perforations grêliques proximales suturées.

J18 : contrôle échographique montre la présence d'une lame d'épanchement intrapéritonéal cloisonné. Persistance du sepsis et renforcement de l'antibiothérapie par l'amikacine pendant 3 jours avec une nette amélioration.

J28 : arrêt de toute antibiothérapie

J38 : bactériémie sur le KT des voies biliaires a entérocoque faecalis et Klebsielle pneumoniae: 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 multicloisonné a paroi épaisse, drainée avec mise en place d'un drain biliaire retiré à J52.

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

2 ans : diagnostic d'une hépatite B mis sous traitement antiviral à base d'Entécavir

3 ans : diagnostic d'un lymphome de BURKITT mis sous immunosuppresseurs

et chimiothérapie. L'évolution est marquée par l'installation d'un choc hémorragique et septique compliquée d'une défaillance multiviscérale réfractaire causant le décès du patient.

XIV. SUPPORTS HEPATIQUES :

- 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. Cette technique n'a pas démontré une efficacité durable. Elle expose au risque de transmission de zoonoses, et de transmission d'une pathologie néoplasique.
- Le deuxième type de moyen de suppléance hépatique ne vise qu'à remplacer la fonction de « **détoxication** » du foie.

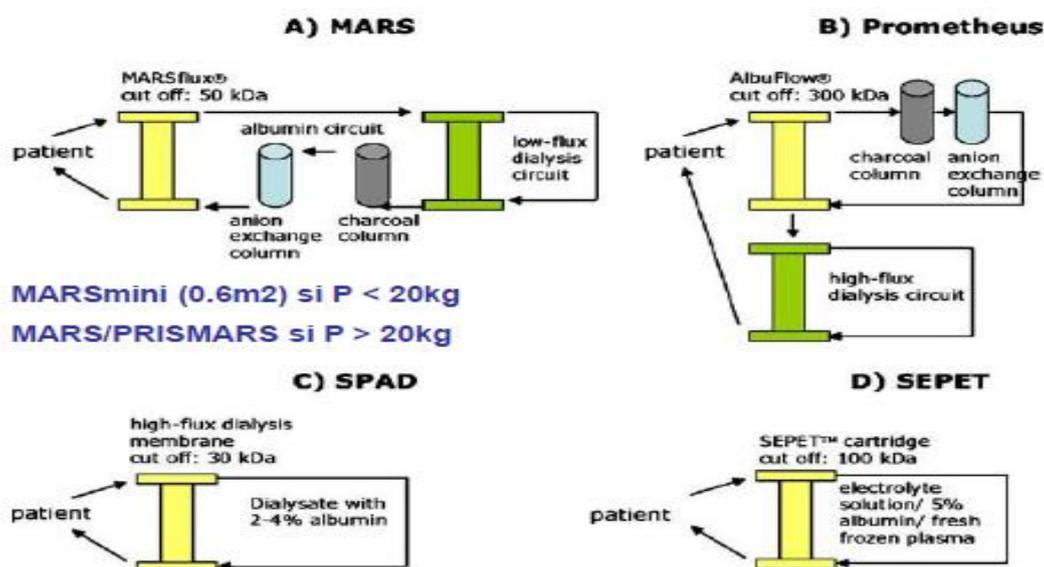


Figure 25 : Schématisation des techniques d'assistance hépatique extracorporelle[254]

MARS : Molecular Adsorbent Recirculating System / SPAD : Single-Pass Albumin Dialysis/

SEPET : SElective Plasma filtration Technology

A. Système MARS™ :

1. Principes généraux :

- MARS™ 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].



Figure 26 : Moniteur MARS™ [256].

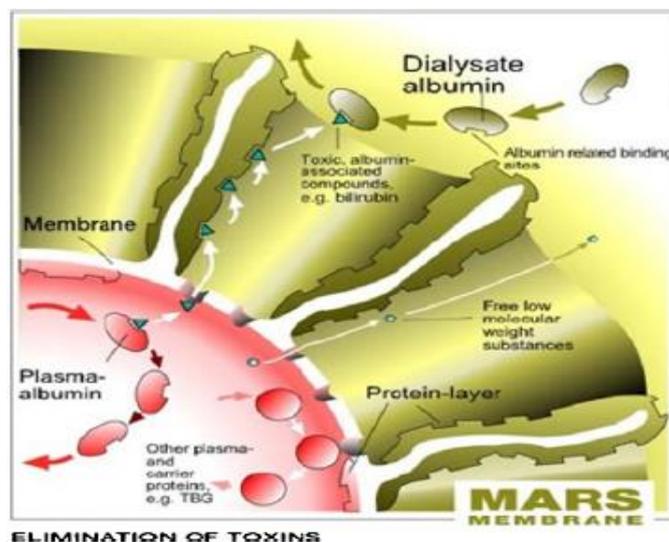


Figure 27 : Principe du transport des toxines à travers la membrane MarsFlux™ [256].

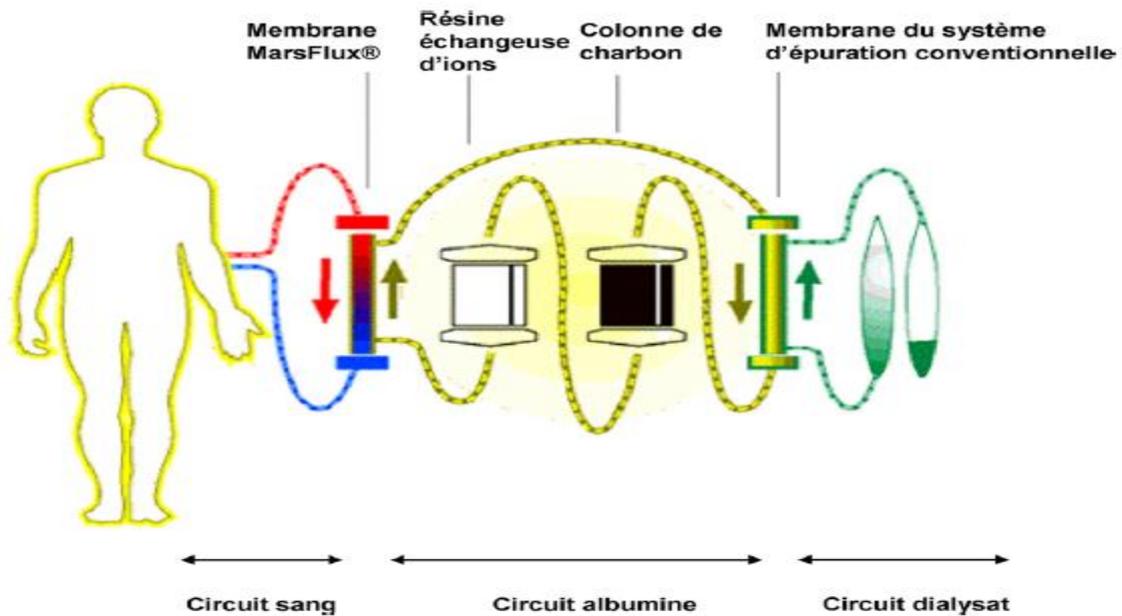


Figure 28 : Les différents circuits du système MARSTM [256].

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.
- Plusieurs travaux ont montré que la tolérance hémodynamique du système MARSTM était bonne chez les patients ayant une insuffisance hépatique aiguë [257,258].

Le système MARSTM expose au risque de troubles de l'hémostase, Une baisse de l'hématocrite, nécessitant l'administration de produits sanguins est relativement fréquente, de l'ordre de 10 à 40 % [259,260].

3. Objectifs au cours de l'IHA :

- Les objectifs théoriques du MARSTM sont alors de réduire le risque de décès pendant la période d'attente d'un donneur, 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 MARSTM au cours des manifestations neurologiques associées à l'IHA sont peu nombreuses. Certaines études ont montré que le système MARSTM pouvait avoir un effet bénéfique sur l'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].

b. Anomalies circulatoires :

- Deux études ont montré que le système MARSTM, à l'inverse, permettait d'améliorer le syndrome hyperkinétique associé à l'IHA 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 PAM.

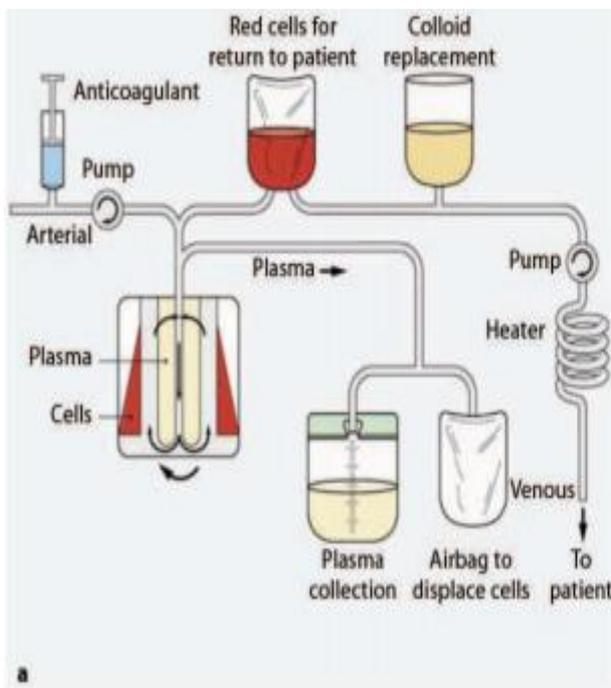
c. Survie :

- Une étude française récente comparant une série de 15 patients traités par MARSTM à une série historique de patients atteints d'IHA 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].
- Une étude prospective, contrôlée, randomisée multicentrique, incluant 102 patients présentant une hépatite fulminante et les critères de TH 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

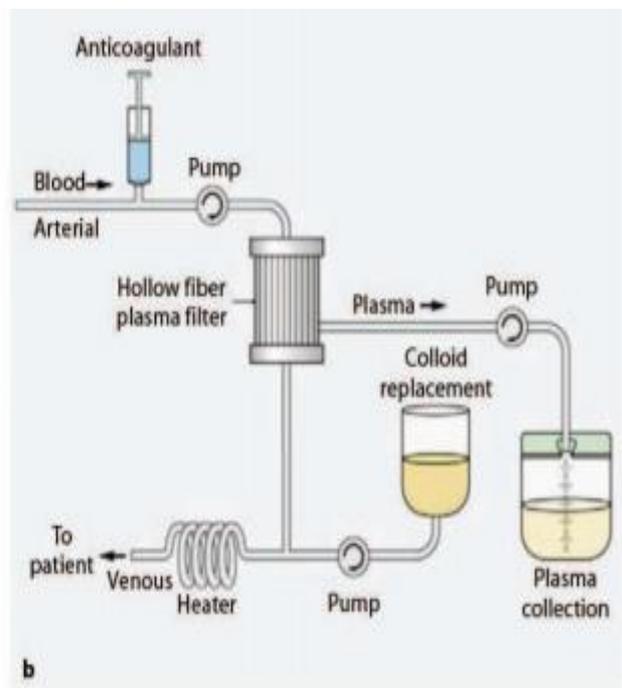
% versus 75,5 %). Cependant, une augmentation non significative était observée dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite fulminante au paracétamol (survie à six mois : 85 % versus 68,4 %) [9].

B. Échanges plasmatiques à haut débit [9] :

- 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 29 : 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, 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 ≤ 2384 UI / L à l'admission** [41].
- L'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, et le retard d'apparition de l'EH** [268].
- 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].

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

Tableau 17 : Répartition des patients selon leur âge et évolution.

- 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 TH 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%), causes indéterminées (43%) [135].

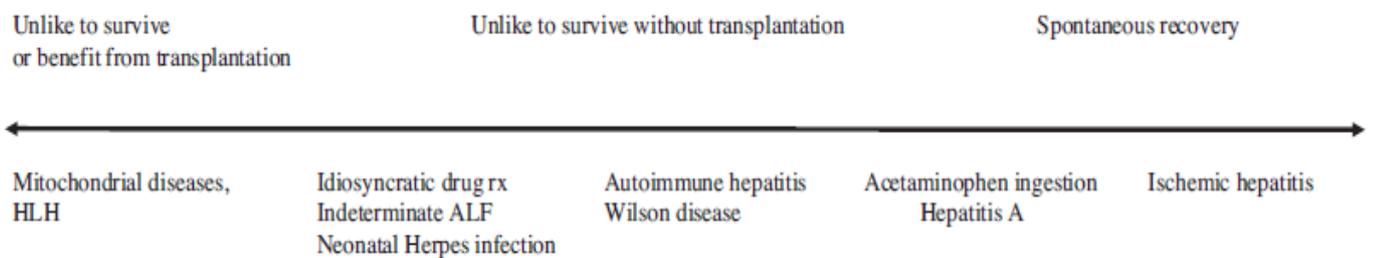


Figure 30: Spectre d'évolution de l'IHA selon l'étiologie [58].

- 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 résultats attendus fusionnent avec les résultats du spectre, 75% 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.

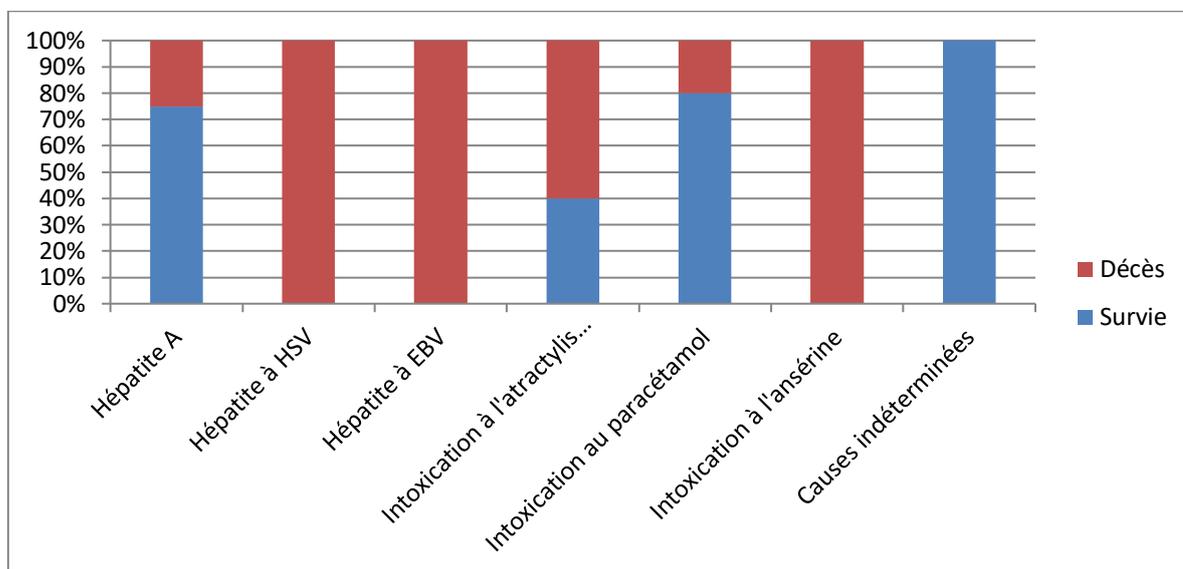


Figure 31 : Répartition des patients selon l'étiologie et l'évolution.

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 prédictif de mauvais pronostic.

Grade d'EH	Vicky L. Ng	
	Survie sans TH	Décès sans TH
A l'admission :		
Grade 1	64%	5%
Grade 2	50%	7%
Grade 3	55%	16%
Grade 4	37%	34%
Maximal :		
Grade 1	72%	2%
Grade 2	61%	3%
Grade 3	44%	10%
Grade 4	27%	34%

Tableau 18: Répartition des patients selon l'EH et l'évolution

- 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 suscités sont ceux des patients non transplantés vu qu'aucun patient de notre série n'a été transplanté.

- 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%).

4. Paramètres biologiques :

- 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 étaient moins susceptibles de se rétablir spontanément.
- Dans notre étude, il n'y avait pas de différence concernant la bilirubinémie entre le groupe des survivants et celui des décédés. 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 pronostic, 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'enfant, notamment les critères du King's College et le score MELD [270,271].
- Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) a été utilisé comme un marqueur de triage dans le contexte d'IHA [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].
- 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.

II. EVOLUTION :

- 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, 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, **10 patients (55%)** ont bien évolué:
 - ✚ 3 patients parmi les 4 patients atteints d'hépatite A a bien évolué.
 - ✚ 4 cas d'intoxication au paracétamol.
 - ✚ 2 cas d'intoxication d'*atractylis gummifera*.
 - ✚ 1 cas d'intoxication d'étiologie indéterminée.

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 pour 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 :

- 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, un examen enzymologique ou de biologie moléculaire et un examen au microscope électronique ainsi qu'un prélèvement de peau pour culture de fibroblastes.
- Dans notre étude, le nombre de patient décédé est 8, soit 44%.

CHAPITRE 8 :

PREVENTION

- L'hépatite à virus A ne comporte pas de risque pour le fœtus, la prévention de l'entourage du patient se fait par l'injection d'une immunoglobuline le VHA. Les voyageurs et les personnes à risque peuvent se faire vacciner contre l'hépatite A. Le vaccin confère une protection de 10 ans.
- La prévention de l'hépatite à virus B débute par le dépistage des mères porteuses chroniques de l'antigène HBs. 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. Un rappel est nécessaire à un an pour conférer une immunité durable.
- Pour l'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. La prophylaxie consiste à l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes rémanents.
- Le traitement préventif des IH d'origine métabolique 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-pénicillamin

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 plus tôt 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 aiguë 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 USI reste mal définie en raison de sa rareté et de son hétérogénéité.
- Les options de traitement actuelles sont basées essentiellement sur le traitement symptomatique et le support des différents organes et surtout la transplantation hépatique.
- 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.

Résumé

Introduction :

L'insuffisance hépatique aiguë 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 hépatique aiguë, d'évaluer les modalités de la prise en charge thérapeutique, et d'analyser le profil évolutif ainsi les complications survenues chez les enfants en insuffisance hépatique aiguë.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas d'enfants avec un âge inférieur à 16 ans, présentant une insuffisance hépatique aiguë, et ayant été hospitalisés au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/2009 au 12/2021. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des malades, et traitées à l'aide de Microsoft office Excel. Les résultats ont été exprimés en nombre, pourcentage, en moyenne.

Résultats :

-Nous avons recensé 18 cas d'insuffisance hépatique aiguë de l'enfant, avec une moyenne d'âge de $9.03 \pm 4,82$ ans, une prédominance masculine à 61%. Les principaux motifs de consultation initiaux étaient le trouble de conscience en premier, suivi par l'ictère et les vomissements.

-Le tableau clinique était dominé par l'ictère (100%) et l'encéphalopathie hépatique (94.5) et par des signes généraux comme l'asthénie (55.5%) et la fièvre (27.75%), et des signes digestifs dans 50% des cas.

-Sur le plan biologique, la cytolyse et la cholestase hépatiques avec un taux de prothrombine (TP) bas étaient présents chez tous les patients, ainsi qu'une hypoglycémie (55.5%), et une insuffisance rénale aiguë (33%).

-Les étiologies dans notre étude étaient essentiellement infectieuse dominée par l'hépatite A (22.25%), toxiques dominées par l'intoxication au paracétamol (27.75%) et l'intoxication à l'*Atractylis gummifera* (27.75%).

-L'encéphalopathie hépatique et la coagulopathie représentaient les principales complications, présentes respectivement chez 94.5% et 100% des patients, suivies par les troubles métaboliques et hydro-électrolytiques chez 75% des patients, et les complications cardiovasculaires chez 33% des patients.

-La prise en charge de l'encéphalopathie consistait dans tous les cas à prévenir, dépister par un doppler transcrânien et le traitement de l'œdème cérébral grâce aux mesures thérapeutiques pour traiter l'HTIC ; monitoring par le doppler transcrânien, tout en maintenant une sédation et une analgésie adéquates.

-Un support hémodynamique par la noradrénaline était nécessaire chez 33% des patients, une intubation a été réalisée chez 44% des patients. La mortalité était notée chez 44% des cas.

-Le traitement spécifique permet dans certains cas d'inverser l'évolution de l'IHA, ce qui est le cas de la N Acétyl Cystéine qui a permis la survie de 80% des patients avec une intoxication au paracétamol.

-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 55.5% dans notre étude.

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 hypertonic solutions on hepatic hemodynamics in dog. *J Physiol* 1980;30:82-6.
- [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
- [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.
- [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.
- [25]. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrech 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.
- [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.
- [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
- [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.
- [43]. Di Giorgio A, Sonzogni A, Picciché 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.

- [47]. Brissot P.
Insuffisance hépatocellulaire. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. Chap 6:57-62.
- [50].Afanetti M, Gonzales E, Tissières P.
Insuffisances hépatocellulaires du nourrisson et de l'enfant. EMC Pédiatrie 2012; [Article 4-060-B-10].
- [53].Gimson A, Braude S, Mellon P et coll
Charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. Lancet 1982; 2: 681-3.
- [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.
- [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;13 :802-18.
- [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.
Hépatite C virus antibody. Lancet. 1989; 798.
- [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.
- [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.
- [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 pediatrie 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.
- [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.
- [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.
- [105]. Calmus A, Bior R.
Les tests in vitro dans le diagnostic des hépatites médicamenteuses *Gastroenterol. Clin, 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.

[122]. Gentil-Kocher S, Bernard O, Brunnelle F, et al.

Budd-Chiari syndrome in children: Report of 22 cases, J pediatr. 1988; 113-8.

[123]. Menu Y, Alison D, Lorphelin J et al.

Budd-Chiari syndrome: US evaluation. Radiology 1985;157: 761-4.

[125]. Freidman A, Ramchandani P, Black M et al.

Magnetic resonance imaging diagnosis of Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology. 1986 ; 91 :1289-95.

[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.

[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

[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, Poinard 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.

[156]. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA.

Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.

[159]. Dhawan A.

Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14(suppl 2):S80–4.

[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.
- [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.
- [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.
- [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 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.
- [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.
- [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 JJ.

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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.
- [225]. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, et al. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000;28:649–54.
- [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.
- [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.
- [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.
- [240]. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* 2017. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
- [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
- [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.
- [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.
- [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]. Barshes 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;12:4