

G.IV Hépatites fulminantes (Insuffisance hépatique aiguë)

I. Définition

Hépatopathie à présentation aiguë chez un patient sans antécédents hépatiques AVEC dysfonction de synthèse : INR >2.0 ou INR 1.5-1.9 avec encéphalopathie, survenant moins de 8 semaines après début des symptômes.

II. Présentation : examens physique et paracliniques

Il s'agit en général d'un enfant sans antécédents médico-chirurgicaux qui présente une importante perturbation de ses test hépatiques (10^3) et se péjore rapidement (dysfonction de synthèse survenant <8 semaines après début des symptômes). Son examen clinique associe généralement un ictère marqué à un fétor hépatique. On peut noter une hépatomégalie (pas obligatoire), des pétéchies, des ecchymoses, en plus des signes d'encéphalopathie. Même si la présentation typique est chez l'enfant d'âge scolaire, il faut suspecter une atteinte hépatique aiguë face à toute altération de l'état de conscience, ou devant une augmentation de la fatigue/baisse de l'état général chez un enfant par ailleurs sans troubles neurologiques.

III. Etiologies et diagnostic différentiel

a. Etiologies (selon l'âge) :

- i. Infectieuses
- ii. Toxiques
- iii. Métaboliques
- iv. Autoimmunes
- v. Hémato-oncologiques
- vi. Post opératoire ('small for size' après une hépatectomie partielle)
- vii. Post transplantation hépatique
 1. Non-fonction primaire
 2. Thrombose de l'artère hépatique
- viii. *Le plus souvent, l'étiologie demeure inconnue!!!*

TABLE 1. Etiology of ALF in Children

Younger than 1 yr (80)		1 yr and older (146)	
Etiology	Percentage	Etiology	Percentage
Metabolic	42	Unknown	47
Type I tyrosinemia		Viral hepatitis	
Mitochondrial		Hepatitis non-A and non-B	27
Urea cycle disorder		Hepatitis A	10
Galactosemia		Hepatitis B	4
Fructose intolerance		Drug induced	10
Neonatal hemochromatosis	16	Other	2
Undetermined	16		
Viral hepatitis	15		
Other	10		

IV. Diagnostic : conduite à tenir

- a. Anamnèse approfondie à la recherche de l'étiologie (paracétamol ? anamnèse familiale compatible avec une maladie métabolique ? pesticides)
- b. Surveillance initiale aux soins intensifs ou soins intermédiaires si encéphalopathie stade 2.
- c. Isolement entérique (anamnèse fréquente de contexte viral)
- d. Examens de laboratoire

i. A but diagnostic

1. Tests hépatiques :
 - a. Lyse cellulaire : ASAT, ALAT
 - b. Choléstase : bilirubinémie totale et conjuguée, gGT
 - c. Fonction de synthèse : albuminémie, crase, facteurs V, VII-X.
2. FSC, frottis
 - a. rechercher fonction des cellules NK (HLH)
3. Ionogramme : recherche de trou anionique augmenté, troubles électrolytiques, glycémie
4. Triglycérides sanguins (élevés dans l'histiocytose avec hémophagocytose)
5. Ferritine
6. NH₄
7. Gazométrie : recherche d'acidémie
8. Hémoculture : sepsis ou bactériémie primaire ou secondaire
9. Sérologies:
 - a. HAV
 - b. HBV
 - c. HCV
 - d. HDV (PCR)
 - e. HEV (si voyage en région endémique)
 - f. Leptospirose
 - g. Par PCR : HHV6, coxsackie, entérovirus, echovirus, parvovirus, CMV, EBV, HBV DNA, HCV RNA
 - h. HSV, VZV, HIV (chez patient immunodéficient ou nouveau né)
 - i. Si originaire de région à risque : dengue, malaria (goutte épaisse)
10. Recherche d'autoanticorps : FAN, anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-microsome (rare chez l'enfant), anti-mitochondrie
11. Toxiques (sang et urine)
12. Chez le nouveau-né : biopsie glande salivaire mineure sur muqueuse jugale (recherche de Fe par Bleu de Prusse), IRM abdominale à la recherche de dépôt fer dans foie, pancréas, cœur—foie noir)
13. Métabolique (urine, sang) : acides aminés sanguins et acides organiques (urinaires ou sanguins) et lactate-pyruvate souvent difficiles à interpréter en raison des perturbations métaboliques secondaires. Profil des acylcarnitines (sérum préférable au sang entier). Essayer d'obtenir ces échantillons (urine) *avant* réanimation pour détecter le trouble métabolique primaire qui pourrait être masqué par glucose ou PFC. Exceptions :

- i. Succinylacétone urinaire dans les premiers mois de vie ; si positif, diagnostic de la tyrosinémie type I (mutation de la FAH)
 - ii. Céruloplasminémie, Cu sérique, Cu urinaire sur 24h, perturbés dans la présentation aiguë de la maladie de Wilson (mutation ATP7B)
 - iii. Analyse par PCR des mutations associées au mitochondriopathies
14. Biopsie hépatique : à évaluer selon stabilité du patient et perturbation de la crase ; cave : dysfonction plaquettaire fréquente si choléstase
15. Echocardiographie (recherche de défaillance myocardique pouvant se présenter comme une insuffisance hépatocellulaire aiguë)
16. Recherche de facteurs d'exacerbation : càd génotype pouvant favoriser une évolution fulminante face à un agent étiologique bénin (principe du « modifier gene »):
- a. Phénotypage de l'alpha-1-antitrypsine
 - b. Séquençage du gène HFE (hémochromatose familiale) à la recherche d'une mutation du C282Y

ii. A but de suivi

1. Tests hépatiques
2. Crase, facteurs V, VII-X
3. FSC
4. Ionogramme
 - a. Hyponatrémie
 - b. Hypoglycémie
 - c. Acidémie
 - d. Hypokaliémie (signe de régénération cellulaire)
 - e. Hypophosphatémie (signe de régénération cellulaire)
5. Hémoculture
6. Pré-albumine : synthèse hépatique uniquement, demi-vie courte, donc potentiel indicateur de la fonction de synthèse chez un patient qui reçoit des produits sanguins

V. Complications

a. Encéphalopathie

Stades de l'encéphalopathie hépatique chez l'enfant	
I	Confusion légère, tr. du sommeil, capacité d'attention diminuée, rendement scolaire diminué
II	Confusion, désorientation temporo-spatiale, agitation, somnolence
III	Stupeur sans réponse aux stimuli auditifs
IV	coma profond avec (IVa) ou sans (IVb) réponse en décortication/décérébration, convulsions possibles
Classification électroencéphalographique	
Type I	Activité polyrythmique lente, réactivité EEG présente ou inconstante
Type II	Activité lente thêta-delta, réactivité EEG inconstante ou absente
Type III	Activité delta monomorphe ample, disparition de la réactivité EEG
Type IV	Tracé lent et déprimé, d'amplitude progressivement décroissante
Type V	Extinction progressive de l'activité EEG jusqu'au silence électrocérébral

Extrait de « Urgences & Soins Intensifs Pédiatriques », 2^e éd., Lacroix, Gauthier, Hubert et al. éditeurs, p. 689.

- b. Œdème cérébral
- c. Diathèse hémorragique
- d. Hypoglycémie
- e. Ascite
- f. Infections secondaires
- g. Anémie aplastique : association avec l'hépatite fulminante connue mais d'origine peu claire.
- h. Défaillance multiorganique : complication fréquente et fatale de l'insuffisance hépatocellulaire, souvent décompensée par un sepsis

VI. Traitement et prise en charge des complications :

- a. Traitement :
 - i. Si étiologie connue : traitement causal
 - 1. Intoxication au paracétamol : N-acétyl cystéine : pour l'instant la NAC (Fluimucil ®) n'a fait ses preuves **que** pour l'intoxication au paracétamol (acétaminophen). Des études randomisées en double aveugle sont en cours pour évaluer son efficacité dans les autres causes d'insuffisance hépatocellulaire aigüe. Utiliser le nomogramme de Rumack : http://www.ars-informatica.ca/toxicity_nomogram.php?calc=acetamin
 - 2. HSV : acyclovir (à utiliser dans toutes les hépatites fulminantes néonatales)
 - 3. Autoimmune : stéroïdes. Cave: si suspicion d'hépatite virale, risque théorique d'exacerbation
 - 4. Métabolique : traitement du trouble enzymatique sous jacent, par exemple en éliminant le métabolite ou son précurseur (p.ex. galactose)
 - 5. Oncologique : traitement *ad-hoc*
 - 6. Virale : soutien médical maximal, envisager transplantation
 - ii. Si étiologie méconnue : soutien médical maximal, envisager transplantation
- b. Prise en charge des complications :
 - i. Hypoglycémie :
 - 1. vérifier glycémie à intervalles fréquents
 - 2. Administrer 5-10mg/kg/min selon âge et besoins du patient
 - 3. Si péjoration secondaire après amélioration → penser à sepsis
 - ii. Risque d'infection : Prophylaxie anti-infectieuse (système réticuloendothélial dysfonctionnel, ainsi qu'atteinte du système humoral : capacité d'opsonisation). Si le taux de surinfections bactériennes du patient pédiatrique en insuffisance hépatique est méconnu, on sait que chez les adultes c'est une cause très fréquente de morbidité et de mortalité. Nous préconisons donc une prophylaxie à large spectre de type pipéracilline-tazobactam pour un minimum de 7-14 jours selon l'évolution du patient. NB : il n'y pas de recommandations de modification de la dose des agents anti-infectieux chez le patient en insuffisance hépatique. Références ci-dessous.
 - iii. Troubles de la crase : pas d'indication à l'administration systématique de PFC si absence de saignement actif. Facteur VII recombinant (NovoSeven®) si choc hémorragique ou si geste invasif requis (5-110ug/kg ; 80ug/kg peut suffire à normaliser le TP pdt 12h) ou Protromplex®

- iv. Encéphalopathie :
 1. Imagerie (CT) et PIC à discuter au cas par cas. Imagerie importante si suspicion d'œdème et donneur disponible.
 2. En cas d'encéphalopathie progressive, envisager l'utilisation du MARS (molecular adsorbent recycling system) pour diminuer l'ammoniémie.
- v. Ascite :
 1. Maintenir albuminémie à environ 30g/L.
 2. Infusion de Lasix 0.5mg/kg après infusion d'albumine
 3. Eviter trop de NaCl dans les apports (Attn ! certains ABx apportent bcp de NaCl) : 2-3mEq/kg/j.
 4. Spironolactone 5-10mg/kg/j en 2 doses.
- vi. Syndrome hépatorénal et dysfonction rénale : exclure toute autre cause de dysfonction rénale (p.ex. insuffisance pré-rénale) ; sy. hépatorénal de mauvais pronostic.

Box 2. Major diagnostic criteria for hepatorenal syndrome^a

1. Chronic or acute liver disease with advanced hepatic failure and portal hypertension
 2. Serum creatinine >1.5 mg/dL, reflecting decreased glomerular infiltration rate
 3. Absence of shock, bacterial infection, and current or recent treatment with nephrotoxic drugs; absence of gastrointestinal or renal fluid losses
 4. No sustained improvement in renal function (decrease in serum creatinine to ≤ 1.5 mg/dL) after diuretic withdrawal and plasma volume expansion with intravenous albumin (1 g/kg body weight up to a maximum of 100 g)^b
 5. Proteinuria < 500 mg/dL and no evidence of parenchymal renal disease by urinalysis, or of obstructive uropathy by ultrasonography^c
- c. Evaluation et mise en liste pour transplantation hépatique orthotopique (donneur cadavérique ou vivant) ou auxiliaire

VII. Pronostic

Critères du King's College, Londres :

Chez les patients présentant une hépatite fulminante d'origine autre qu'une intoxication au paracétamol, les critères suivants sont associés avec un pronostic défavorable^(d)

- INR > 6.5;
- OU
- 3/5 des critères suivants:
 - Age <11 ou >40 ans
 - Créatinémie > 300 micromoles / L
 - Délai entre début de l'ictère et le coma >7 jours
 - INR >3.5; ou
 - Toxicité médicamenteuse associée, primaire ou secondaire

VIII. Bibliographie

- a. Alonso E, Squires R, Whittington P. Acute liver failure in children. In: Liver Disease in Children. Eds: Suchy, Sokol and Balistreri, 3e. New York: Cambridge University Press, 2007. pp 71-96
- b. Cochran, JB and Losek, JD. Acute Liver Failure in Children. *Pediatr Emerg Care*, 2007.
- c. Munoz SJ. The Hepatorenal Syndrome. *Med Clin N Am* 92 (2008) 813-837.
- d. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R (1989). "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure." *Gastroenterology* 97 (2): 439-45.
- e. Polson J, Lee W (2005). "AASLD position paper: the management of acute liver failure." *Hepatology* 41 (5): 1179-97.
- f. Anand A, Nightingale P, Neuberger J (1997). "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria." *J Hepatol* 26 (1): 62-8.
- g. Insuffisance hépatique aiguë « Urgences & Soins Intensifs Pédiatriques », 2^e éd., Lacroix, Gauthier, Hubert et al. éditeurs, p. 689.
- h. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Int Care Med*. 2001;27-:467-476.
- i. Rolando N, Clapperton M, Wade J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves function of neutrophils from patients with acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(10):1135-1140.
- j. Rolando N, Phillipott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dise* 1996;16(4):389-401.
- k. Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1993;17:196-201.
- l. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Apr;14(2):189-97.