



HAL
open science

Facteurs prédictifs des patients cirrhotiques en réanimation pédiatrique, greffés exclus. Étude rétrospective non interventionnelle multicentrique

Caroline Claude

► To cite this version:

Caroline Claude. Facteurs prédictifs des patients cirrhotiques en réanimation pédiatrique, greffés exclus. Étude rétrospective non interventionnelle multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02180731

HAL Id: dumas-02180731

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02180731v1>

Submitted on 11 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 70

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs prédictifs des patients cirrhotiques en réanimation
pédiatrique, greffés exclus. Étude rétrospective
non interventionnelle multicentrique

Présentée et soutenue publiquement
le 30 mai 2018

Par

Caroline CLAUDE

Née le 21 septembre 1987 à Neuilly-sur-Seine (92)

Dirigée par M. Le Docteur Philippe Durand, PH

Jury :

M. Le Professeur Pierre Tissières, PU-PH Président

M. Le Professeur Emmanuel Jaquemin, PU-PH

M. Le Professeur Sylvain Renolleau, PU-PH

Remerciements

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Tissières :

Merci de m'avoir encadrée dès mon cinquième semestre de pédiatrie et de la confiance que tu m'as accordée. Ton dynamisme et ton exigence m'ont permis d'avoir un projet global de thèse, master 2 et clinicat très enrichissant autour des enfants cirrhotiques. Je me souviens particulièrement d'une garde où à 3h du matin, tu m'as interrogée sur les signes d'insuffisance hépatique, au chevet d'un enfant cirrhotique. J'étais alors loin de me douter que ça deviendrait mon sujet de recherche. Je suis honorée de pouvoir continuer à travailler au sein de ton équipe très prochainement.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Renolleau :

Je n'ai finalement pas pu travailler avec vous, mais votre gentillesse à chaque croisement de couloir neckerien ou à chaque transmission de patient n'a fait que confirmer votre réputation de grand réanimateur. Merci de faire partie de mon jury. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jacquemin :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter ainsi votre expertise en hépatologie pédiatrique. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Durand :

Que dire sur le Dr Durand ! Ton sens clinique, ta connaissance bibliographique et ta maîtrise technique font de toi un réanimateur remarquable. Ta bienveillance, ta disponibilité et ta pédagogie font de toi un pilier sur lequel tes chefs et tes internes peuvent s'appuyer en toute confiance. Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet, de tes conseils, de ta relecture et de ta réactivité quel que soit l'heure ou le jour. Réflexion → action !

A l'équipe de l'Inserm Paris Sud :

Monsieur le Professeur Gajdos et Monsieur Teglas:

Merci Vincent et Paulo pour tout le temps que vous m'avez accordé et vos compétences en statistiques qui m'ont permis de réaliser ce travail. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A ma famille :

A mes parents, Dominique et Laurent : C'est sans aucun doute grâce à vous que j'ai réussi à faire le métier de mes rêves. Maman, merci de nous avoir guidé aussi efficacement dans nos études ainsi que pour ton cocooning qui nous a toujours permis de travailler dans les meilleures conditions. Sache par ailleurs que tu es la meilleure wedding planneuse qui existe. Papa, merci de n'avoir jamais abandonné l'idée de me faire comprendre la physique. Tu es une force tranquille sur laquelle je peux compter en toutes circonstances. Merci à tous les deux.

A Mon Thibault 2 : Merci pour ta présence au quotidien, ton soutien (même en lendemain de garde) et notre complicité grandissante. Tu es arrivé dans ma vie lors du stage le plus prenant de mon internat et tu as tenu bon malgré les semaines qui s'enchaînaient à l'hôpital, le stress de la thèse/mémoire/demandes de bourses et ma vision bien subjective de trucs stylés. Vivement notre longue vie à 2.

A mes frères, Geoffrey et Thibaud 1 : Déjà 12 ans que vous entendez parler de mes examens de médecine et que vous supportez l'aménagement de bureaux en tout lieu de vacances. Vivement les nombreux moments familiaux à la Croix. Je serai très fière de vous avoir à mes côtés le 6 juillet.

A mes grand-parents, Manou, Pilou, Grany et Grand Pa : Merci pour votre tendresse, votre affection et notre complicité indescriptible que je garderai toujours avec moi.

A Marielle et Arnaud : Aaah les médicaux de la famille... Merci de m'avoir encouragée dans cette voie et d'être les seuls à comprendre les différentes étapes de mes études. Arnaud, je crois enfin savoir me servir du tensiomètre !

A Catherine et Serge : Merci de m'accueillir aussi tendrement dans votre famille.

Dorothée, Julien, Romain, Céline et Florian : Vivement encore de nombreuses vacances familiales à voir les petits grandir.

A mes amis :

Mes témouines :

Marie : Merci pour cette crise d'ado commune mythique et tous tes merveilleux conseils divers et variés depuis mes 6 mois. Je suis très fière de la belle working girl que tu es devenue.

Katarina : Merci pour ton infime gentillesse depuis plus de 18 ans. Tu es devenue une sœur et une confidente. Tu m'as vu grandir et je suis maintenant très heureuse de pouvoir voir Renata grandir à son tour.

Margot : Ahlala ma petite Margot... Que de choses vécues ensemble depuis 2005 ! Des soirées au foyer, aux permanentes ratées, au casino de Fécamp, notre amitié est unique. Ta bonté envers les autres te vaut le titre de témoin la plus prisée de l'année !

Lucie : Ma Lulu ! Notre coloc à Paris et NYC a créé des liens indissociables qui font de nous deux un duo de choc. Merci d'avoir été là pour moi dans les moments difficiles et de m'avoir aussi bien encouragée.

Aux Jackos : Elisa, Pauline, Elsa, Margot (bis), Manu, Nils, Tonio, Djo : Merci pour ces inoubliables moments d'amitié qui se succèdent d'année en année. Vous avez toujours été mon rayon de soleil à travers les dîners, soirées, vacances, week-ends organisés ensemble.

Dany : Merci pour tous ces moments depuis la P2, ces voyages aux 4 coins du monde et tous ces dîners parisiens. Tu es une fille en or.

Aude : Audi, merci pour ces révisions normandes qui ne sont devenues que des bons souvenirs grâce à ta bonne humeur permanente. Je suis très fière de la grande chirurgienne que tu es devenue. Vivement encore plein de trails, footings, surf...

Pauline : Ma Paupau, merci pour tous ces moments passés ensemble, de cette incroyable année au bureau de l'AMPC, aux rendez-vous familiaux avec Kat et Damien. Ta force et ton courage sont un exemple pour nous tous.

Audrey : Ma dédédé, j'ai toujours admiré ta façon d'avancer tranquillement dans les années d'études de médecine pour finalement réussir à obtenir le job dont tu rêvais. Ta douceur et ton honnêteté font de toi quelqu'un sur lequel on peut toujours compter.

Emilie : Ma petite bizuth... Tu forces l'admiration de tous ceux que tu croises de par ton humilité et ta sensibilité. Tu vas être une maman idéale et tes patientes auront la meilleure gynéco de tout l'univers.

Julia : Ma juju, depuis petite, ta bienveillance te caractérise. Merci pour ces souvenirs inoubliables d'été en été : des playbacks de Tina Arena, aux Pretty Woman passés en boucle, aux enfournements en catamaran...

A la team LI :

Armelle : Ma Lilou, quel chemin tu as parcouru depuis les bancs du caté... Des promenades de chiens à St Nom, aux découvertes du monde de l'adolescence, aux sombres histoires de cintres, aux tacos de fin de soirées, aux biches responsables de crevaison, aux innombrables fous rires, tu as su marquer ma jeunesse. La distance n'aura pas son dernier mot et je sais que notre amitié est pour toujours.

Anne-Charlotte : Ma Stitchou, depuis que je te connais, tu es restée une incroyable personne. Tu es toujours sereine, joyeuse et à l'écoute. Merci pour ces moments improbables à San Francisco, Dubai ou Las Vegas qui n'ont fait que renforcer notre amitié. Nos virées parisiennes me manquent depuis que tu es allée t'épanouir dans le sud mais dès que l'on se retrouve, c'est un vrai moment de bonheur.

Isa, Axelle, Noé, Aurélie : Barça 1 et 2 resteront dans les annales. Merci pour cette amitié qui dure depuis si longtemps.

D'Arçy : Borrachos, Tira tu chicle a la basura por favor ! On ne remerciera jamais notre prof d'espagnol de nous avoir mis à côté... Tu me manques depuis que tu es parti t'expatrier au soleil mais je suis très fière du grand cardiologue que tu es devenu, qui plus est spécialisé en congénital !

Geoffroy : Depuis notre incroyable coloc avec Borrach, j'ai appris à découvrir un Geoff d'une grande gentillesse et plein d'empathie. Vivement que tu remontes un peu plus à Paris que l'on puisse se refaire des soirées !

Ange : Eh bah, qui eut cru que Bidou serait le 1^{er} papa de la bande ! T'es grand monsieur, 0/20 !

A mes collègues, pour beaucoup devenus amis :

A Charlotte, Mélanie, Laetitia et Marie, la team Ped G-neuro-réa : Yes we can ! Lady Roy, Mel et Laeti, notre coloc au KB pendant 6 mois nous aura soudées à jamais. Marie, tu as été une CCA en or. Tes connaissances médicales, ton sens clinique et ta pédagogie font de toi un excellent médecin et un modèle pour nous 4. Entre rires et larmes est née une belle amitié et shana pas de prix.

A Sylvana : Tout de suite j'ai compris à ton manteau jaune, ta jupette volante, ton regard pétillant dans tes lunettes bleues et ton grand sourire que ce premier stage allait être une belle aventure. Je ne pouvais rêver mieux comme cointerne pour débiter ces 8 semestres d'internat de pédiatrie.

A la team cardio : Lucia, ton accent rempli de soleil et ta gentillesse ont marqué mon stage au CCML. Tu m'as apporté beaucoup de connaissances cardiologiques qui me suivront tout au long de ma carrière.

Emmanuelle, Lucie, Julie et Arielle, je suis sûre qu'une fois toutes réunies sur Paris, de longues soirées au rythme des pas de danse de Manu et Giuly nous attendent.

A Cécile, Hortense, Morgane et Aymeric : Ce retour à l'adulte aurait été bien moins fun sans vous 4. Nos discussions déco mariage avec Cécile, rattrapage vaccinal avec Hortense, le 4^{ème} degré de Morgane et les histoires dingues d'Aymeric ont égayé mes journées.

Et last but not least, la team néphro : Tic, Tac et chouqui chat, mille mercis pour votre soutien ce dernier semestre. Gardez cette vibe féministe, vous êtes in the game. Mélissa OR et Romain B, merci pour ces CV alternant entre culture vestimentaire et complications des VUP, longue vie neckerienne à vous et j'ai déjà hâte de vous demander plein d'avis.

Merci à tous mes cointernes : Alice, Emilie, Marie, Alexis, Marguerite, Pierre-Yves, Charlotte, Bellaure, Maya, Jenny, Greg, Clara, Elsa, Victoria, et les autres... qui m'ont supporté pendant au moins 6 mois.

Merci à mes CCA: Nadia, Mélanie, Jordi, Cécile, Luc, Olivier, Nabil, Amélie pour tout ce que vous m'avez appris.

Merci à toutes les équipes médicales, paramédicales et secrétaires que j'ai côtoyées au cours de ces 4 années et qui m'ont permis de me former et m'épanouir.

L'aventure continue !

Liste des principales abréviations

ACLF : Acute on Chronic Liver Failure

ALAT : Alanine aminotransférase

ALF : Acute Liver Failure

APASL : Asian Pacific Association for the Study of the Liver

ASAT : Aspartate aminostransférase

AVB : Atrésie des Voies Biliaires

EASL-CLIF : European Association for the Study of the Liver- Chronic Liver Failure

EH : Encéphalopathie Hépatique

ESPNIC : European Society of Pediatric Neonatal Intensive Care

GGT : Gamma-GT

HSV : Herpes simplex virus

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HTIC : Hypertension Intracrânienne

HTP : Hypertension Portale

HTPoP : Hypertension Portopulmonaire

IC : Intervalle de Confiance

IHA : Insuffisance Hépatique Aiguë

IHC : Insuffisance Hépatique Chronique

IL : Interleukines

INR : International Normalized Ratio

OR : Odds Ratio

PALF : Pediatric Acute Liver Failure

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

pCLIF SOFA : Pediatric Chronic Liver Failure sequential organ failure assessment score

PELD : Pediatric End-Stage Liver Disease

PELOD 2: Pediatric Logistic Organ Dysfunction score

PIM2 : Pediatric Index of Mortality

pRIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease

ROC : Receiver Operating Characteristic Curve

SHR : Syndrome Hépatorénal

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TH: Transplantation Hépatique

TNF α : Tumor Necrosis alpha

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

VHB : Hépatite B virus

Sommaire

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	6
SOMMAIRE	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : INSUFFISANCE HEPATIQUE	11
INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUÉ	12
INSUFFISANCE HEPATIQUE CHRONIQUE	14
<i>Démarche diagnostique</i>	14
<i>La cirrhose</i>	14
Physiopathologie de la cirrhose.....	14
Complications liées à la cirrhose	16
<i>ACLF</i>	23
DEUXIEME PARTIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE	27
OBJECTIFS.....	27
PATIENTS ET METHODES	27
<i>Patients</i>	27
<i>Recueil de données</i>	28
Méthodes	28
Variables explicatives	28
<i>Les critères de jugement</i>	30
<i>Analyses statistiques</i>	30
RESULTATS.....	31
<i>Etude de la population et principaux critères de jugement</i>	31
<i>Facteurs prédictifs d'évolution défavorable à J60</i>	31
<i>Facteurs prédictifs de transplantation à J28</i>	31
<i>Facteurs prédictifs de décès à J28</i>	32
<i>Critères démographiques et étiologies</i>	32
<i>Motifs d'admission</i>	32
<i>Scores prédictifs</i>	33
PIM 2	33
PELD.....	33
RIFLE	34
pCLIF SOFA.....	35
<i>Défaillances d'organes</i>	36
<i>Sepsis</i>	36
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	40
CONCLUSION.....	44
ANNEXES.....	45
SCORES	45
<i>PIM2</i>	45
<i>PELD</i>	46
<i>RIFLE</i>	46
<i>pCLIF SOFA</i>	47
BIBLIOGRAPHIE	48

Introduction

« La remise en question permanente de ce que l'expérience antérieure nous avait appris laissait entrevoir la possibilité de ne rien écrire de durable sur la pathologie du foie chez l'enfant ». D. Alagille-1978 (1).

Les maladies hépatiques de l'enfant ont vu leur pronostic transformé en quelques décennies grâce aux avancées de la transplantation hépatique.

Historiquement, les enfants ont été les premiers patients pour lesquels la transplantation hépatique a été initiée. Le premier succès de greffe hépatique a eu lieu en 1976 (2) et depuis, des progrès considérables en terme de survie ont été réalisés (3). Les indications de greffe hépatique sont principalement représentées par les maladies hépatiques chroniques, avec en premier lieu les atrésies des voies biliaires (AVB).

Dans les années 80, les enfants cirrhotiques avaient une espérance de vie comprise entre 6 mois et 3 ans en l'absence de transplantation hépatique (TH) (4). L'AVB a désormais une survie actuelle supérieure à 90% à dix ans, grâce au progrès de la prise en charge médico-chirurgicale (36% des enfants ayant bénéficié de l'intervention de Kasaï vivent avec leur foie natif à 10 ans) et aux avancées de la greffe hépatique (5-7).

La cholestase est la source de découverte d'une grande variété de maladies chroniques du foie. L'incidence de la cholestase néonatale est estimée à 1/2500 naissances.

Les causes de cholestases néonatales peuvent être classées en 3 groupes : extra-hépatiques (5%), intra-hépatiques (45%) et à la fois intra et extra-hépatiques (50%) (8).

L'âge moyen au moment de la transplantation hépatique est de 29 mois. Ce délai court est justifié par une mortalité en attente de greffe importante (9). Une étude récente trouve, chez les moins de 2 ans, une relation nette entre le délai de transplantation hépatique et la mortalité. En effet, plus ce délai s'allonge, plus la mortalité augmente (10).

Les complications pré-greffe de ces pathologies surviennent principalement au stade de cirrhose et incluent notamment la dénutrition protéino-énergétique, les décompensations oedémato-ascitiques, les hémorragies digestives imputables à l'hypertension portale et les cholangites. Le

syndrome hépato-pulmonaire révélé par une hypoxémie croissante doit être dépisté ; l'hypertension artérielle pulmonaire caractérisant le syndrome porto-pulmonaire est beaucoup plus rare et le syndrome hépato-rénal est actuellement mieux prévenu. Les complications infectieuses représentent une cause importante de mortalité et de morbidité en réanimation pré et post-opératoire.

Après avoir rappelé les différents aspects de l'insuffisance hépatique, leur diagnostic et leurs complications possibles, cette étude vise principalement à évaluer les facteurs prédictifs d'évolution défavorable (décès ou TH) à J60, d'enfants cirrhotiques, sans antécédent de TH, admis en réanimation.

Première partie : Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique se définit biologiquement par une diminution des fonctions de synthèse hépatique inférieure à 70% des normes, non corrigée par la vitamine K. On différencie différents types d'atteinte hépatique : l'insuffisance hépatique aiguë (IHA), l'insuffisance hépatique chronique (IHC) et la décompensation hépatique aiguë sur hépatopathie chronique, ou l'ACLD (*Acute on Chronic Liver Disease*) des Anglo-Saxons. L'insuffisance hépatocellulaire est considérée comme sévère si le facteur V ou le taux de prothrombine (PT) sont abaissés de plus de 50% ou lorsque l'INR (*International Normalized Ratio*) est supérieur ou égal à 2.

Les maladies hépatiques pédiatriques sont très souvent chroniques, la majorité du temps causées par des atteintes cholestatiques néonatales non résolues. L'agence de biomédecine comptabilise le nombre de malades en attente de greffe hépatique. L'AVB représente toujours la majorité des inscriptions en greffe hépatique avec 30% des inscrits en 2015, les maladies métaboliques représentent 12,9% des inscriptions, suivies des hépatites fulminantes avec 8,9% des inscriptions. Ces chiffres correspondent aux données de la littérature et en cohérence avec l'épidémiologie française des maladies hépatiques (11).

Figure 2 : Evolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques en attente d'une greffe de foie selon l'indication

	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Maladie métabolique	10	13,7	3	3,4	15	13,4	11	11,5	14	14,7	13	12,9
Maladie de Wilson	2	2,7	3	3,4	3	2,7	3	3,1	1	1,1	6	5,9
Maladie cholestatique	5	6,8	1	1,1	3	2,7	0	0,0	1	1,1	3	3,0
Atrésie des voies biliaires	30	41,1	40	45,5	31	27,7	32	33,3	42	44,2	31	30,7
Cholangite sclérosante et maladie congénitale des voies biliaires	0	0,0	2	2,3	7	6,3	2	2,1	3	3,2	4	4,0
Cirrhose biliaire secondaire	1	1,4	1	1,1	11	9,8	11	11,5	9	9,5	18	17,8
Cirrhose biliaire primitive	1	1,4	1	1,1	4	3,6	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Cirrhose (non biliaires)	10	13,7	10	11,4	9	8,0	5	5,2	6	6,3	3	3,0
Tumeur hépatique	2	2,7	4	4,5	7	6,3	5	5,2	3	3,2	4	4,0
Retransplantation électorale	2	2,7	4	4,5	3	2,7	2	2,1	3	3,2	1	1,0
Retransplantation non électorale	1	1,4	5	5,7	8	7,1	7	7,3	2	2,1	4	4,0
Hépatite fulminante et Insuffisance hépatique aiguë	2	2,7	7	8,0	7	6,3	6	6,3	5	5,3	9	8,9
Autres maladies	7	9,6	7	8,0	4	3,6	12	12,5	4	4,2	5	5,0
Total	73	100,0	88	100,0	112	100,0	96	100,0	95	100,0	101	100,0

Source : Agence de Biomédecine

Insuffisance hépatique aiguë

En 1970, l'insuffisance hépatique aiguë a été décrite par Trey et Davidson, comme une atteinte hépatique sévère survenant chez un patient indemne d'hépatopathie et qui développe une encéphalopathie hépatique (EH) dans les huit semaines suivant le début des symptômes (12). Cependant cette définition n'est pas applicable à l'enfant car les étiologies diffèrent de l'adulte et la présentation clinique varie en fonction de l'âge. En effet, l'EH est inconstante et l'ictère parfois peu marqué. Le *PALF study group* (cohorte de 348 enfants inclus entre 2000 et 2004 dans 24 centres nord-américains) définit l'IHA pédiatrique comme une défaillance hépatique biologique chez un enfant indemne d'hépatopathie comportant un $PT \geq 15$ secondes ou $INR \geq 1.5$ non corrigé par la vitamine K en présence d'une EH, ou un $PT \geq 20$ secondes ou $INR \geq 2.0$ en l'absence d'EH (13).

Schématiquement, on peut classer les IHA dans l'une des six catégories suivantes : métabolique, infectieuse, toxique, auto-immune, maligne et vasculaire. L'épidémiologie est très influencée par l'âge. Chez le nourrisson, les IHA d'origine métabolique (13 à 42%) sont souvent les plus fréquentes, avec une majorité de cytopathies mitochondriales (14). Chez le jeune enfant, elles sont le plus souvent d'origine virale (majoritairement Herpès simplex virus (HSV) ou Hépatite B virus (VHB) dans les pays en voies de développement) et chez les plus grands enfants, elles sont le plus souvent liées à un surdosage en paracétamol (13). Quel que soit l'âge, il faut noter la grande fréquence (20 à 40%) des IHA d'origine indéterminée. Le pronostic de patients atteints d'IHA est multifactoriel et dépend de l'âge, de l'étiologie, du degré et de l'évolution de l'EH et de la sévérité des troubles de la coagulation. L'IHA sévère a un pronostic sombre avec une mortalité spontanée en l'absence de transplantation hépatique comprise entre 50 et 70% des cas (14–16).

Figure 3 : Pronostic à court terme (21 jours) d'enfants avec IHA

		Not Transplanted		Transplanted		χ^2	
		Alive	Dead	Alive	Dead	p-value	
Age	< 3.0 (N=127)	67 (53)	24 (19)	33 (26)	3 (2)	0.2141	
	\geq 3.0 (N=221)	119 (54)	25 (11)	72 (33)	5 (2)		
Gender	Female (N=181)	109 (60)	19 (10)	50 (28)	3 (2)	0.0428	
	Male (N=167)	77 (46)	30 (18)	55 (33)	5 (3)		
Diagnosis	Acetaminophen (N=48)	45 (94)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	<0.0001	
	Other Dx Categories (N=300)	141 (47)	48 (16)	104 (35)	7 (2)		
Dx details	Acetaminophen (N=48)	45 (94)	1 (2)	1 (2)	1 (2)		
	Indeterminate (N=169)	73 (43)	18 (11)	71 (42)	7 (4)		
	Autoimmune (N=22)	12 (55)	3 (14)	7 (32)	0		
	Infectious (N=20)	10 (50)	5 (25)	5 (25)	0		
	Non-APAP drug induced liver disease						
	(N=17)	7 (41)	5 (29)	5 (29)	0		
	Metabolic (N=36)	16 (44)	8 (22)	12 (33)	0		
	Other (N=20)	10 (50)	6 (30)	4 (20)	0		
	Shock (N=16)	13 (81)	3 (19)	0	0		
	For the Non-APAP patients						
		Not Transplanted		Transplanted		χ^2	
		Alive	Dead	Alive	Dead	p-value	
Age	< 3.0 (N=125)	66 (53)	23 (18)	33 (26)	3 (2)	0.0884	
	\geq 3.0 (N=175)	75 (43)	25 (14)	71 (41)	4 (2)		
Gender	Female (N=143)	74 (52)	18 (13)	49 (34)	2 (1)	0.2274	
	Male (N=157)	67 (43)	30 (19)	55 (35)	5 (3)		

Source : Squires et al., 2006 (13)

Insuffisance hépatique chronique

Démarche diagnostique

Lorsqu'une maladie hépatique est suspectée, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments issus de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de quelques examens complémentaires. Les manifestations cliniques sont variables, en fonction de la cause de la maladie hépatique et de l'âge de l'enfant.

La défaillance des fonctions hépatiques est évaluée sur des paramètres biologiques, comme la bilirubine totale et conjuguée, les gamma-GT (GGT), les transaminases et le temps de Quick (TQ), qui permettent de confirmer l'atteinte hépatique et d'en apprécier sa sévérité.

Des examens complémentaires permettent ensuite d'orienter vers une étiologie. L'échographie hépatique permet d'évaluer la morphologie du foie, sa vascularisation, l'existence ou non d'une dilatation des voies biliaires et la présence d'une fibrose (Fibroscan). La biopsie hépatique (PBH) a pour objectif de faire le diagnostic étiologique et de préciser l'intensité des lésions dans certains cas spécifiques en pédiatrie : les cholestases néonatales, les maladies métaboliques non diagnostiquées par les tests classiques, une hépatomégalie, une cytolyse isolée ou une hypertension portale (HTP) inexpliquée.

La cirrhose

Physiopathologie de la cirrhose

La fibrose correspond à un excès de tissu cicatriciel en réponse à une agression hépatocellulaire. Elle apparaît chez tous les patients présentant une insuffisance hépatique chronique mais à des rythmes différents.

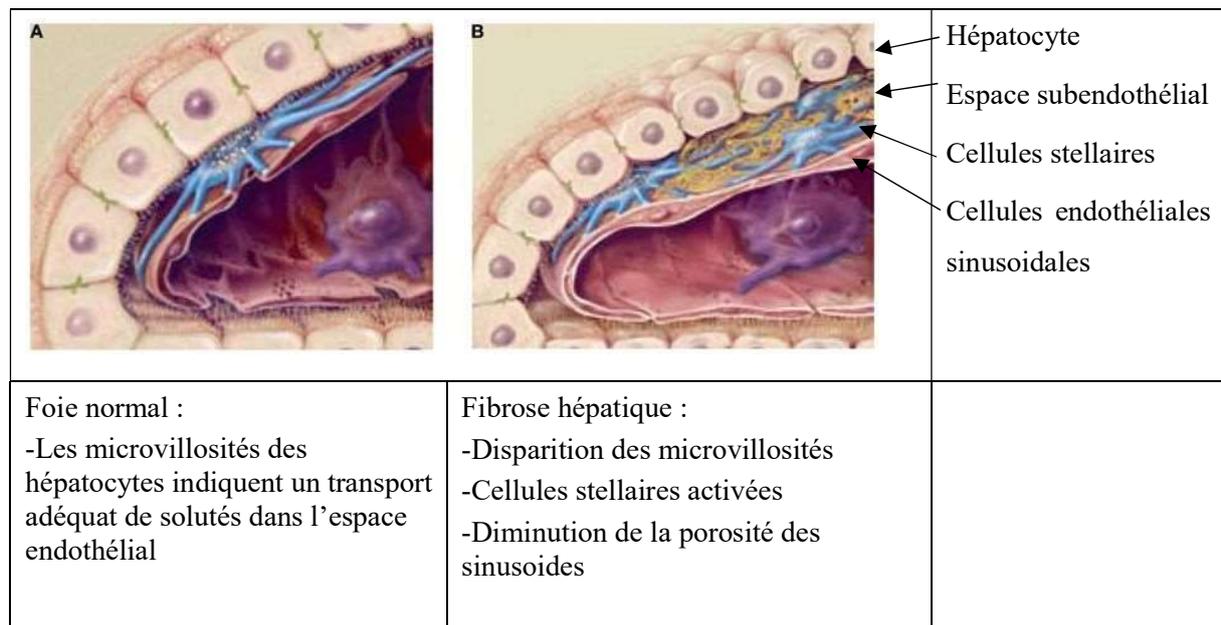
Le lobule hépatique est constitué d'hépatocytes en rapport avec les sinusoides veineux. Il existe entre les cellules hépatiques et les cellules endothéliales, l'espace de Disse, dans lequel la membrane des hépatocytes projette de très nombreuses microvillosités. Les cellules endothéliales présentent des pores permettant les échanges métaboliques entre la lumière vasculaire et l'espace de Disse. Les échanges sanguins s'effectuent au niveau de l'espace porte dans les sinusoides qui sont limités par un endothélium fenestré permettant les échanges liquidiens entre la lumière vasculaire et l'espace de Disse.

La matrice extra cellulaire hépatique forme la charpente de ces lobules. Elle est formée normalement de collagène, de glycosaminoglycanes, de fibronectines et d'acide hyaluronique.

Une agression hépatique provoque une activation des cellules stellaires qui se transforment en myofibroblastes et entraînent une sécrétion de chemokines qui va amplifier le processus fibro-inflammatoire. Ces modifications phénotypiques cellulaires atteignent aussi les cellules endothéliales sinusoides qui perdent leurs fenestrations.

Parallèlement, il existe une dégradation de la matrice extra-cellulaire via les matrices metalloprotéinases qui clivent le collagène et les autres composants de la matrice, la rendant plus dense (17). Ces phénomènes entravent les échanges métaboliques et sanguins, entraînant un dysfonctionnement des hépatocytes et une hypoxie tissulaire. La progression de la fibrose entraîne un remodelage architecturale hépatique, une résistance des cellules sinusoidales et favorise la genèse d'HTP.

Figure 4 : Travées hépatiques avec sinusoides



Source : Friedman SL, 2004 (18)

La cirrhose résulte d'une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et créant des nodules hépatocytaires de structure anormale. Elle est définie sur des critères histologiques par la PBH. L'échographie abdominale retrouve une dysmorphie hépatique avec l'hypertrophie d'un lobe et l'atrophie de l'autre, des contours irréguliers ainsi qu'un parenchyme

hyperéchogène. Une caractéristique de la cirrhose au Doppler est la diminution du flux portal et une augmentation du flux artériel hépatique (19). Les techniques d'élastographie impulsionnelle ultrasonique mesurant la dureté du foie (comme le Fibroscan ou le *supersonic shear-wave elastography*) sont devenues le standard pour le dépistage non invasif de la fibrose. Elles sont bien corrélées à la quantification histologique y compris chez l'enfant et le nouveau-né (20).

Complications liées à la cirrhose

Hypertension portale

L'HTP est causée initialement par une augmentation de la résistance des vaisseaux hépatiques, par un mécanisme de compression et/ou obstruction. En cas de cirrhose, cette augmentation de résistance apparaît au niveau des sinusoides et atteint la microcirculation hépatique. L'HTP sinusoidale entraîne une vasodilatation artériolaire splanchnique favorisant l'augmentation du flux veineux portal. De plus, la fibrose génère des facteurs endogènes vasoconstricteurs (endothelin-1, α -adrenergique stimulus et angiotensin II) qui majorent les résistances vasculaires.

L'HTP se définit comme une pression dans le système porte supérieure à 10-12mmHg. Le gold standard pour le diagnostic d'HTP est le cathétérisme d'une veine hépatique via la veine jugulaire ou fémorale. En pédiatrie, le diagnostic se fait de façon moins invasive par la présence d'une splénomégalie, d'une circulation veineuse collatérale et/ou des signes échographiques (veines hépatofuges visualisées dans le bas épiploon, au hile splénique, entre la rate et le rein gauche ou en intra-hépatique au niveau du ductus venosus (19)).

Risque hémorragique

Lors d'une HTP chronique, les veines se dilatent et des collatérales se développent au niveau de communication entre la circulation portale et systémique. Les conséquences de l'HTP sont le risque d'hémorragie massive par rupture de varices œsophagiennes, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. La présence d'une splénomégalie ou de signes d'appel échographiques, justifie la réalisation d'une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes. Celle-ci permet d'évaluer le risque hémorragique sur plusieurs critères :

- Nombre et grade de varices œsophagiennes :
 - Grade 1 : Varices disparaissant à l'insufflation
 - Grade 2 : Varices persistant à l'insufflation mais séparées par une muqueuse saine

- Grade 3 : Varices persistant à l’insufflation et confluentes ou pseudotumorales obstruant la lumière
- Qualité de la muqueuse recouvrant la varice : signes rouges
- Présence de varices au niveau du cardia ou gastriques
- Evolutivité des varices au cours des différentes endoscopies

Une large étude pédiatrique incluant 1300 enfants présentant une HTP a montré qu’un épisode d’hémorragie digestive sur 5 engageait le pronostic vital (entraînant le décès de l’enfant ou justifiant d’une transplantation hépatique) et qu’une prophylaxie primaire endoscopique proposée à près de 200 enfants présentant des varices à haut risque annulait pratiquement le risque hémorragique spontané à 10 ans. Le haut risque était défini par l’existence de varices de grade 3, des varices de grade 2 associées à des signes rouges et/ou la présence de varices au niveau cardiaque, ou gastrique (21).

Il existe différentes lignes de traitements pour la prise en charge des varices œsophagiennes.

- La prévention primaire : bêtabloquants ou ligature endoscopique en fonction du risque de saignement.
- Les traitements curatifs: endoscopique (sclérothérapie chez les nourrissons ou ligature élastique de préférence) et vasoconstricteur (analogues de la somatostatine) en première intention et en ultime recours la pose d’une sonde de tamponnement (Blakemore, Linton). Dans les hémorragies rebelles, des embolisations percutanées transhépatiques ou la pose d’un shunt intrahépatique transjugulaire porto-systémique (TIPSS) sont parfois proposées dans l’attente de la transplantation hépatique.
- Après un premier saignement, le risque de récurrence est majeur. La prévention secondaire consiste en une ligature élastique endoscopique des varices œsophagiennes.

Figure 5 : Enfants cirrhotiques et varices à haut risque

Children with cirrhosis and high-risk varices who bled (n)	141	
Life-threatening events (n) [§]	27	
Causes of cirrhosis		
Biliary atresia (n)	18	
Other causes (n) [°]	9	
Median age at event (range)	17 mo (5 mo-16 yr)	
Mean serum bilirubin (range)	343 µM (20-932)	
Type of event		
Refractory bleeding (n)	16	
Date (yr)	<2000	≥2000
Children (n)*	12/80	4/61
	<i>p</i> value = 0.1	
Other events (n) [¶]	11	
Date (yr)	<2000	≥2000
Children (n)*	6/80	5/61
	<i>p</i> value = 1	
Death prior to transplantation (n)	12	
Date (yr)	<2000	≥2000
Children (n)*	10/80	2/61
	<i>p</i> value = 0.06	

Source : Duché M., 2017 (21)

Ascite

La pathogénèse de l'ascite en cas d'hépatopathie est liée à l'hypertension portale et la rétention hydro-sodée liée à l'hypoperfusion rénale. Les enfants sont particulièrement sensibles à la compression liée au volume de l'ascite : défaillance respiratoire, anorexie, malnutrition (entéropathie exsudative) et retard de développement moteur global. Le traitement repose d'abord sur la restriction hydro-sodée, les diurétiques et les perfusions d'albumine (albuminémie cible de 35 g/l). Les ponctions évacuatrices doivent être limitées aux ascites mal tolérées ou compliquées d'un syndrome du compartiment intra-abdominal.



L'infection d'ascite (SBP ou *Spontaneous Bacterial Peritonitis* des Anglo-Saxons) est de mauvais pronostic chez les enfants cirrhotiques (22). La présentation clinique est frustrante et le diagnostic est posé sur la ponction d'ascite qui retrouve une cellularité augmentée avec plus de 250 polynucléaires par mm³. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont des bactéries à gram négatif (entérobactéries). Le traitement repose sur une antibiothérapie à large spectre, notamment des céphalosporines de classe 3. L'antibioprophylaxie primaire est par ailleurs fortement recommandée lors d'une hémorragie digestive (23).

Syndrome hépatorénal

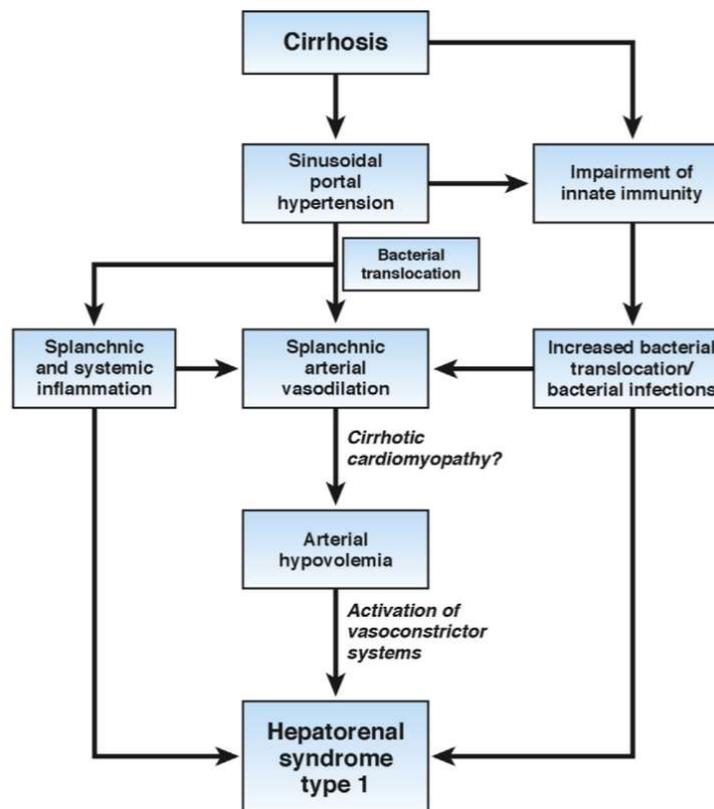
Le syndrome hépatorénal (SHR) est défini comme une défaillance rénale apparaissant chez des patients en insuffisance hépatique terminale. Le SHR a été décrit chez l'adulte dans 10-15% des cas de cirrhose et la probabilité de développer le syndrome est de 39% dans les 5 ans (24). Le SHR pédiatrique est peu décrit dans la littérature. Sa prévalence chez les enfants cirrhotiques est probablement faible, comprise entre 4.5 et 6%, avec une mortalité à 77% pour les enfants nécessitant une dialyse (25).

Les critères diagnostiques pédiatriques proposés sont adaptés à partir de l'International Ascites Club.

Critères diagnostiques chez l'adulte (26)	Critères diagnostiques chez l'enfant (27)
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose avec ascite • Créatininémie >133 µmol/l • Pas d'amélioration de la créatininémie après 2 jours d'arrêt de traitement par diurétiques et d'expansion volémique par albumine • Absence de choc • Pas de drogue néphrotoxique • Pas de néphropathie préexistante (protéinurie > 500 mg/j, microhématurie, anomalie échographiques) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose avec ascite • pRIFLE> Injury • Pas d'amélioration de la créatininémie après 2 jours d'arrêt de traitement par diurétiques et d'expansion volémique par albumine • Absence de choc • Pas de drogue néphrotoxique • Pas de néphropathie préexistante (protéinurie > 500 mg/j, microhématurie, anomalie échographique)

Deux types de SHR sont décrits. Le SHR de type 1 est une atteinte aiguë et rapidement progressive, apparaissant après un facteur déclenchant tel qu'un saignement intestinal ou une infection d'ascite. Le SHR de type 2 est une forme lentement progressive qui survient parallèlement à une ascite réfractaire. Le mécanisme physiopathologique connu est celui d'une vasodilatation splanchnique liée à la cirrhose, réduisant le volume sanguin efficace et déclenchant l'activation de facteurs endogènes vasoconstricteurs. Cette activation de la balance rénine-angiotensine génère une vasoconstriction rénale et donc une diminution de son débit de filtration glomérulaire. De nombreuses études portent actuellement sur le rôle de l'inflammation systémique dans l'ACLD et son impact sur le SHR.

Figure 6 : Physiopathologie SHR



Source : Ginès P., 2016 (28)

Le traitement curatif du SHR repose sur la perfusion d'albumine et des médicaments vasoconstricteurs splanchniques qui vont améliorer la perfusion rénale. La Terlipressine, un analogue de la vasopressine, a montré son efficacité dans une étude randomisée de grande ampleur chez l'adulte aux Etats-Unis (29) et semble utilisable en pédiatrie (27). En cas d'échec, l'épuration extra-rénale n'a de sens que dans l'attente de la transplantation hépatique.

Complications pulmonaires

Syndrome hépatopulmonaire

Le syndrome hépatopulmonaire (HPS) se caractérise par la triade maladie hépatique, dilatation vasculaire intrapulmonaire et hypoxémie.

En réponse à l'agression des hépatocytes et l'hypertension portale, le foie synthétise de l'endothelin-1 et du TNF α (Tumor Necrosis alpha) et recrute des monocytes. Ces derniers vont activer la synthèse de monoxyde d'azote dans les poumons via l'endothéliale monoxyde d'azote synthase et l'inducible monoxyde d'azote synthase (30). Il en résulte une angiogénèse

pulmonaire et une vasodilatation vasculaire intrapulmonaire. Une cyanose progressive se développe suite à la création de shunts intrapulmonaires.

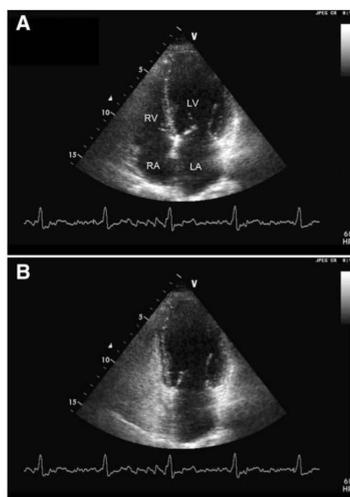
Le HPS se retrouve chez 4 à 29% des patients adultes et chez 8 à 19% des enfants (31,32). Il semble avoir un pronostic sombre avec 33% de mortalité en pré transplantation mais est résolutif chez une majorité d'enfants en post-transplantation (32).

L'existence d'un HPS est corrélée à la sévérité de l'atteinte hépatique. En effet l'hypoalbuminémie et le délai de l'intervention de Kasai dans l'AVB ont été retrouvés comme facteurs pronostiques d'apparition de dilatation vasculaire intrapulmonaire et donc d'HPS chez les enfants cirrhotiques (33).

L'hypoxémie clinique (cyanose, hippocratisme digital et orthodéoxie) et la baisse de la saturation en oxygène n'apparaissent chez les enfants que lorsqu'il y a une atteinte sévère des échanges gazeux avec un shunt important. Afin de dépister précocement l'existence d'une dilatation vasculaire intrapulmonaire, l'échocardiographie cardiaque de contraste après injection de microbulles d'air est l'outil non invasif recommandé chez l'adulte. La sensibilité des gaz du sang pour dépister une altération des échanges gazeux est de 94% chez les enfants cirrhotiques (33). Chez eux, c'est la scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marqués au Technétium 99 qui est la méthode de référence de dépistage, après avoir écarté l'existence d'un shunt intra-cardiaque (34,35).

Le seul traitement validé actuellement pour l'HPS est la transplantation hépatique.

Figure 7 : Echocardiographie de contraste



A/ Coupe 4 cavités (RA : Oreillette droite, RV : Ventricule droit, LA : Oreillette gauche, LV : Ventricule gauche)

B/ Apparition de microbulles dans les cavités droites

C/ Apparition retardée (4 cycles) de microbulles dans les cavités gauches

Source : Goossens N, Joshi D & O'Grady (2010) (36)

Hypertension portopulmonaire

L'hypertension portopulmonaire (HTPoP) est définie comme une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui se développe dans un contexte d'hypertension portale ou de shunt congénital porto-systémique (37).

L'HTAP se définit par une augmentation de la pression pulmonaire moyenne (>25mmHg) et des résistances vasculaires pulmonaires. La physiopathologie de HTPoP est liée à plusieurs mécanismes d'agression de la circulation pulmonaire par la maladie hépatique. La cirrhose est responsable de l'inhibition de facteurs anti-angiogéniques causant une prolifération vasculaire pulmonaire. L'HTP est responsable d'une augmentation du débit sanguin pulmonaire induisant par un mécanisme de « *shear stress* » (lésions par cisaillement) une activation de l'endothélium pulmonaire et un remodelage vasculaire. L'existence de shunts portaux augmente l'exposition du lit vasculaire pulmonaire à des médiateurs vasoactifs qui conduisent à une vasoconstriction pulmonaire. Enfin, comme pour le SHR, la cirrhose favorise le passage dans la circulation sanguine de bactéries d'origine digestive responsables de l'activation de cellules inflammatoires dans la circulation artérielle pulmonaire (38).

La prévalence de l'HTPoP chez l'adulte en attente de transplantation hépatique est de 3 à 6% (39). Les données en pédiatrie sont peu nombreuses mais la prévalence semble très faible, estimée à 0,5% dans l'expérience de Bicêtre (40). Le délai d'apparition moyen des symptômes est de 13 ans (allant de 3 mois à 220 mois). Les signes cliniques sont l'apparition d'un souffle cardiaque, une syncope ou une dyspnée (41). Le dépistage repose sur l'échographie cardiaque mais le diagnostic doit être confirmé sur le cathétérisme cardiaque, par ailleurs indispensable dans le bilan de transplantation hépatique ou en cas de doute.

La réponse au traitement est peu étudiée en pédiatrie et semble être inconstante avec une mortalité élevée (41). Si une HTAP est diagnostiquée, alors la transplantation hépatique est nécessaire dans les meilleurs délais.

ACLF

L'ACLF est un syndrome caractérisé par une atteinte sévère et aiguë des fonctions hépatiques résultant de facteurs déclenchants, chez des patients porteurs d'une cirrhose. Contrairement à une simple décompensation cirrhotique, l'ACLF a une mortalité à court terme élevée qui mime le pronostic de l'insuffisance hépatique aiguë grave.

Il existe actuellement deux définitions principales de l'ACLF, proposées par les sociétés savantes asiatique et européenne. L'APASL (*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*) en a fourni la première en 2009 (amendée en 2014), la définissant comme « une agression hépatique se manifestant par un ictère et une coagulopathie, compliquée dans les quatre semaines d'une ascite et/ou d'EH et associée à une mortalité à 28 jours élevée » (50% de mortalité à J28) (42). L'EASL-CLIF (*European Association for the Study of the Liver- Chronic Liver Failure*) propose d'intégrer la notion de défaillance d'organes extra-hépatiques. L'étude CANONIC (43), réalisée sur une cohorte de 2149 patients, a quant à elle adapté le score de défaillance d'organes SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) à la cirrhose (CLIF-SOFA) pour définir l'ACLF.

Figure 8 : CLIF-SOFA score

Organ/system	0	1	2	3	4
Liver (bilirubin, mg/dL)	<1.2	≥1.2 to ≤2.0	≥2.0 to <6.0	≥6.0 to <12.0	≥12.0
Kidney (creatinine, mg/dL)	<1.2	≥1.2 to <2.0	≥2.0 to <3.5	≥3.5 to <5.0	≥5.0
			or use of renal replacement therapy		
Cerebral (HE grade)	No HE	I	II	III	IV
Coagulation (international normalized ratio)	<1.1	≥1.1 to <1.25	≥1.25 to <1.5	≥1.5 to <2.5	≥2.5 or platelet count ≤20×10 ⁹ /L
Circulation (mean arterial pressure, mm Hg)	≥70	<70	Dopamine ≤5 or dobutamine or terlipressin	Dopamine >5 or E ≤0.1 or NE ≤0.1	Dopamine >15 or E >0.1 or NE >0.1
Lungs					
PaO ₂ /FiO ₂ or SpO ₂ /FiO ₂	>400	>300 to ≤400	>200 to ≤300	>100 to ≤200	≤100
	>512	>357 to ≤512	>214 to ≤357	>89 to ≤214	≤89

Source : Moreau et al. (2013) (43)

La définition de l'ACLF utilisée dans cette l'étude correspond à une détérioration aiguë des fonctions hépatiques chez des patients cirrhotiques, associée le plus souvent à un facteur déclenchant et à d'autres défaillances d'organe (CLIF-SOFA). Sa mortalité à 28 jours dépasse 15% et varie en fonction du type et du nombre de défaillances. Les patients présentant une atteinte rénale (créatinine ≥ 2mg/dl), neurologique, hépatique ou hémodynamique isolée ne rentrent pas dans le champ de la définition. Les principaux facteurs déclenchants sont, chez l'adulte, les infections bactériennes, l'alcool et la réactivation du virus de l'hépatite B mais dans 40% des cas, aucun facteur n'est retrouvé. Le rôle de l'inflammation systémique n'épargne pas non plus l'ACLF, car il existe une forte association entre la sévérité de l'inflammation et de l'ACLF à l'admission ainsi que leurs évolutions respectives (44).

En pédiatrie, les données concernant l'ACLF sont rares. Une étude indienne a repris le CLIF-SOFA en l'adaptant à la pédiatrie (45).

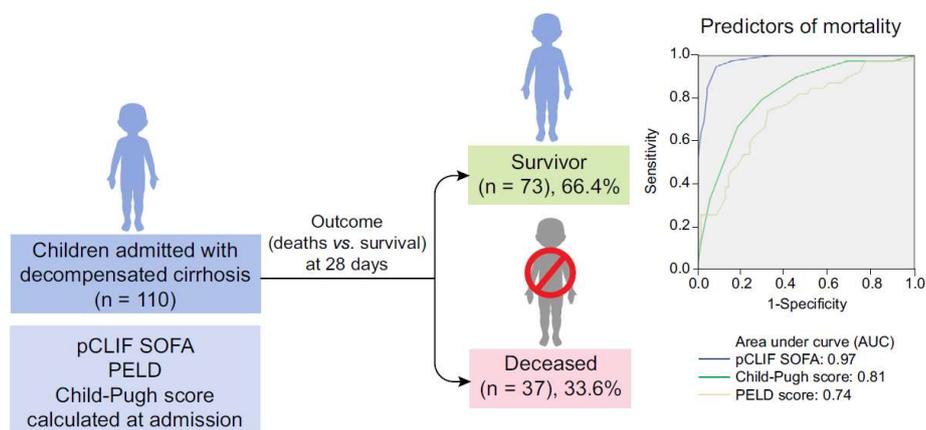
Figure 9 : pCLIF-SOFA score

	Number of organ failures				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	<400	<300	<200	<100
Neurologic (Grade of HE)	No HE	1	2	3	4
Circulatory	No hypotension	Systolic BP <5th% for age	Dopa <5	Dopa >5 or epi ≤0.1 or norepi ≤0.1	Dopa >15 or epi >0.1 or norepi >0.1
Hematological (INR)	≤1.1	>1.1 to <1.25	≥1.25 to <1.5	≥1.5 to <2.5	≥2.5
Renal (serum creatinine)	Normal for age	>1 to ≤2 ULN	>2 to ≤3 ULN	>3 ULN	Use of renal replacement therapy
Liver (serum bilirubin mg/dl)	<1.2	≥1.2 to <2	≥2 to <6	≥6 to <12	≥12

Source : Bolia et al. (2017) (45)

Les auteurs ont comparé les différents scores hépatiques publiés (Child Pugh, PELD) au pCLIF SOFA dans la prédiction de survie à court terme (28j) des cirrhoses décompensées. Le pCLIF SOFA apparaissait comme le score le plus fiable et un seuil ≥ 11 prédisait bien la mortalité à 28j avec une sensibilité et une spécificité respectives de 94.9% et 91.5%.

Figure 10 : Scores prédictifs de mortalité



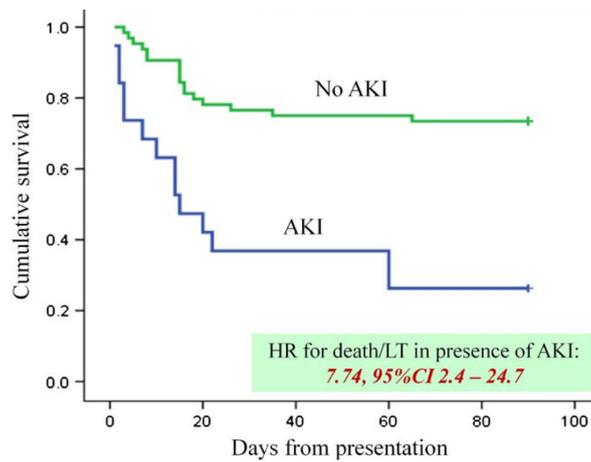
Source : Bolia et al. (2017) (45)

Une autre étude indienne retrouve comme principaux facteurs déclenchants d'ACLF, une poussée aiguë de la pathologie sous-jacente (Maladie de Wilson ou hépatite auto-immune) dans 48% des cas et une infection virale (A et E majoritairement) dans 30% des cas (46). Il est toutefois difficile d'extrapoler ces résultats aux pays occidentaux car les causes d'insuffisance hépatique sont très différentes.

Parallèlement à l'adulte, la défaillance rénale semble être de mauvais pronostic chez l'enfant présentant une ACLF. Une étude récente utilisant la définition de l'APASL et incluant 84 patients présentant une ACLF, retrouve une insuffisance rénale aiguë chez 22.6% des patients

(47). Le risque de décès ou de transplantation hépatique apparait dans cette étude 7.7 fois plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë.

Figure 11 : Courbe de survie de Kaplan Meier montrant la différence de survie à J28 et J90 chez des patients pédiatriques avec ACLF et avec ou sans insuffisance rénale (AKI)



Source : Lal et al. (2018) (47)

Deuxième partie : Etude observationnelle

Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les facteurs prédictifs d'évolution défavorable (décès ou TH) à J60, d'enfants cirrhotiques admis en réanimation, sans antécédent de TH.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer les facteurs prédictifs de transplantation à J28
- D'évaluer les facteurs prédictifs de mortalité à J28

Patients et méthodes

Cette étude est une étude rétrospective, multicentrique, non interventionnelle, descriptive et pronostique.

Le recrutement a été réalisé dans quatre centres européens référents en transplantation hépatique pédiatrique du groupe de recherche ESPNIC (*European Society of Paediatric Neonatal Intensive Care*) :

- Necker Hospital, Paris, Pr. Sylvain Renolleau, MD PhD
- Kremlin-Bicêtre University Hospital, Kremlin Bicêtre, Dr Philippe Durand, MD
- The University Medical Center Groningen (UMCG), Dr Martin C.J. Kneyber, MD PhD
- King's College Hospital, London (NHS), Dr Akash Deep, FRCPCH, MD.

La période d'inclusion était de 5 ans, du 1^{er} janvier 2011 au 1^{er} janvier 2016.

Patients

Les critères d'inclusion comportaient les patients de moins de 16 ans présentant une insuffisance hépato-cellulaire secondaire à une cirrhose et admis en réanimation pédiatrique entre janvier 2011 et janvier 2016. Le critère d'exclusion était un antécédent de transplantation hépatique. Le diagnostic de cirrhose et son étiologie étaient définis et validés par l'équipe référente de l'enfant.

Recueil de données

Méthodes

Les données ont été colligées à partir des dossiers médicaux, soit par l'investigateur principal lui-même, soit par un médecin désigné par chaque centre. L'inclusion des patients s'est faite individuellement par chaque centre. Les patients ont été initialement sélectionnés grâce au Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (ou équivalent pour les centres anglais et néerlandais) en effectuant des requêtes sur le diagnostic principal ou le diagnostic associé de cirrhose, admis en réanimation, durant la période d'inclusion (CIM 10 : K744, K743, K746, K830, K754, K720, Q442, E830). Ils ont ensuite été sélectionnés par les médecins de chaque centre en fonction des critères d'inclusion requis. La base de données étant anonymisée, chaque centre a attribué un code chiffré à chacun de leurs patients avec une table de correspondance indépendante de la base de données. Les données enregistrées incluaient des paramètres démographiques, cliniques et biologiques.

Variables explicatives

Les données démographiques incluaient le sexe, l'âge et le poids.

Les critères cliniques à l'admission incluaient les comorbidités (atteinte génétique, oncologique ou atteinte cardiaque, respiratoire, rénale ou endocrinologique chronique), l'étiologie de la cirrhose et ses complications ainsi que les traitements du patient à l'admission.

Les motifs d'admission en réanimation incluaient :

- l'ACLF (défini comme une décompensation cirrhotique associée à au moins deux défaillances d'organe dont une atteinte rénale) et son facteur déclenchant ;
- une détresse respiratoire et son origine ;
- une défaillance hémodynamique et son origine ;
- une insuffisance rénale aiguë isolée (selon le score de RIFLE) ;
- un sepsis classé selon les recommandations internationales (sepsis, choc septique et choc septique réfractaire (48)), son pathogène et sa porte d'entrée ;
- une hémorragie digestive ;
- une défaillance neurologique (convulsions, EH, ou œdème cérébral) ;

L'examen clinique est détaillé avec les constantes, la présence ou non d'un ictère, la quantification de la diurèse, la présence ou non d'une hépatosplénomégalie et l'état neurologique du patient (score de Glasgow, pupilles et existence d'une EH ainsi que son stade selon la classification de Trey).

Les critères biologiques à l'admission et à J7 ont été notés : bilan hépatique et rénal, numération formule sanguine, CRP et gaz du sang.

Les critères d'évolution relevés étaient :

- l'existence d'une insuffisance rénale, définie comme une diminution de la clairance de 25% ou diurèse <0.5 ml/kg/heure pendant 8 heures ;
- un sepsis (si différent du motif d'admission) ainsi que son grade (sepsis, le choc septique et le choc septique réfractaire (48,49)), sa porte d'entrée et son germe ;
- l'apparition d'une encéphalopathie hépatique et son stade (Stade 1 : Altération du rythme veille-sommeil ou Ralentissement psychomoteur / Stade 2 : Confusion, désorientation modérée, astérixis / Stade 3 : Somnolence, Désorientation marquée/ Stade 4 : Coma) (8) ;
- l'apparition d'un saignement lié aux varices ou une hémorragie cérébrale ou une coagulation intra-vasculaire disséminée ;
- la présence de troubles métaboliques tels que l'hypoglycémie, l'hypo ou hyperphosphorémie, l'hyperammoniémie ;
- défaillance hépatique aiguë si le motif d'admission était autre ;
- traitements reçus lors de l'hospitalisation ;
- survie et transplantation hépatique à J28 et J60 ;

L'ensemble de ces variables ont permis de calculer un score de sévérité (PIM2 : *Pediatric Index of Mortality*) et trois scores de défaillances d'organes (PELD : *Pediatric End-Stage Liver Disease*, RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease*, pCLIF SOFA : *Pediatric Chronic Liver Failure sequential organ failure assessment*)

Les critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'issue défavorable à J60 définie comme le décès ou la survie avec transplantation à J60. La catégorie de référence était constituée des enfants vivants non transplantés à J60.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La transplantation à J28. La catégorie de référence était constituée des enfants vivants non transplantés à J28.
- La mortalité à J28. La catégorie de référence était constituée des enfants vivants non transplantés à J28.

Classification	Date	Critère de jugement	Population étudiée	Population de référence
Critère principal	J60	Issue défavorable	Décédés ou survivants transplantés	Survivants non transplantés
Critère secondaire	J28	Mortalité	Décédés	Survivants non transplantés
Critère secondaire	J28	Transplantation	Survivants transplantés	Survivants non transplantés

Analyses statistiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane et intervalles interquartiles pour les données quantitatives continues ; en termes d'effectif et de pourcentage pour les données qualitatives ou quantitatives catégorielles : âge, sexe, poids, taille, maladie à l'origine de la transplantation hépatique, traitements.

La recherche d'associations entre les variables à expliquer et les variables explicatives a été réalisée dans un premier temps par régression logistique univariée, permettant d'estimer pour chaque variable d'intérêt l'Odd Ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC95%).

Dans un second temps, une analyse multivariée a été réalisée grâce à un modèle en régression logistique en utilisant une méthode de décroissance progressive avec un seuil maximal de 0.2 pour étudier l'association entre les différents facteurs prédictifs identifiés en analyse univariée. La performance de chaque modèle a été estimée grâce à la construction de sa courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) et l'estimation de l'aire sous la courbe.

Finalement, les valeurs pronostiques des scores PELD et pCLIF SOFA ont été comparées grâce aux courbes ROC et l'aire sous la courbe a été mesurée.

Résultats

Etude de la population et principaux critères de jugement

Cent trente patients ont été inclus dont les caractéristiques cliniques sont détaillées dans le tableau 1. Les enfants étaient répartis de manière équilibrée dans les 4 centres (38 dans le centre 1, 28 dans le centre 2, 31 dans le centre 3 et 33 dans le centre 4). L'âge moyen était de 41 mois (1.0-200) et la durée moyenne d'hospitalisation en réanimation pédiatrique était de 14 jours. La principale cause de cirrhose était l'AVB (56%) avec un âge moyen à l'admission de 21 mois (1.2-153). Les causes métaboliques représentaient 21% des causes, les causes auto-immunes ou médicamenteuses 3% et les infections 1%. Les principaux motifs d'admission en réanimation pédiatrique étaient les hémorragies digestives (25%), l'ALCF (18%) et le sepsis (18%). Le principal facteur déclenchant de l'ACLF était le sepsis (43%), suivi de causes inconnues (21%).

Soixante-sept des 130 enfants (51,5%) avaient une évolution défavorable à J60.

A J28, 22 enfants (16,9%) étaient transplantés, 33 (25,4%) enfants étaient décédés.

Facteurs prédictifs d'évolution défavorable à J60

En analyse univariée, étaient prédictifs d'une issue défavorable à J60 l'admission pour ALCF, l'existence d'un sepsis, un INR supérieur ou égale à 2,5, une bilirubinémie supérieure ou égale à 300 $\mu\text{mol/L}$ ou un pCLIF SOFA ou score de PELD élevés (Tableau 2).

L'analyse multivariée permettait d'identifier comme facteurs indépendants prédictifs d'évolution défavorable à J60, un pCLIF SOFA élevé (Tableau 3).

Il n'y avait pas d'effet centre ($p=0,446$).

Facteurs prédictifs de transplantation à J28

En analyse univariée, étaient prédictifs d'une transplantation à J28 l'absence de comorbidité, l'ALCF, un INR supérieur ou égale à 2,5, une bilirubinémie supérieure ou égale à 300 $\mu\text{mol/L}$ ou un pCLIF SOFA ou score de PELD élevés (Tableau 4).

L'analyse multivariée permettait d'identifier comme facteurs prédictifs de transplantation à J28 l'absence de comorbidités, l'admission pour ACLF et un pCLIF SOFA élevé (Tableau 5).

Facteurs prédictifs de décès à J28

En analyse univariée, étaient prédictifs de décès à J28 l'admission pour ACLF, l'existence d'un sepsis, un INR supérieur ou égale à 2,5, une bilirubinémie supérieure ou égale à 300 µmol/L ou un pCLIF SOFA ou score de PELD élevés (Tableau 6).

L'analyse multivariée permettait d'identifier comme facteurs prédictifs de mortalité à J28 un pCLIF SOFA élevé (Tableau 7).

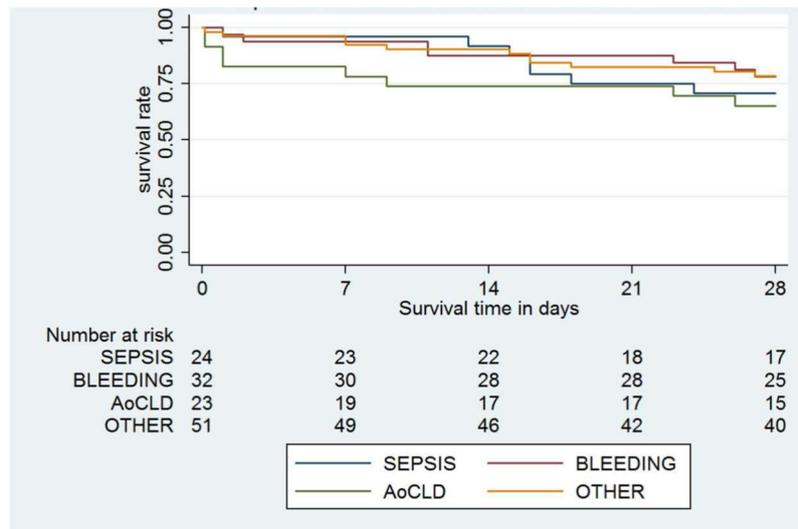
Critères démographiques et étiologies

L'âge et le sexe n'avaient pas d'influence sur les critères de jugement. La survie des patients avec une AVB n'avait pas d'influence significative sur les critères de jugement. En analyse multivariée, la présence de comorbidité était associée significativement à une perte de chance d'être greffé à J28 (OR 0.33 IC95% [0.01-0.53 p= 0.017) (Tableau 5). Concernant les complications de la cirrhose, 35 (27%) des patients présentaient une cassure staturo-pondérale dont 15 (43%) ont été admis pour sepsis et 12 (34%) sont décédés à J60 et 10 (28%) ont reçu une transplantation hépatique à J60. La cassure staturo-pondérale n'a pas d'influence sur les différents critères de jugement. Il n'existe pas d'effet centre dans l'étude.

Motifs d'admission

Les hémorragies digestives étaient associées à une plus grande survie que les autres motifs (Fig. 12) contrairement à l'ACLF qui était associé à un risque plus important d'évolution défavorable à J60 (OR 5.8 IC95% [1.86-18.32] p<0.05), de transplantation hépatique à J28 (OR 17.7 IC95% [4.79-65.7] p<0.05) ainsi qu'une mortalité plus importante à J28 (OR 5.6 IC95% [1.57-20.50] p=0.008) à J28 en analyse univariée (Tableau 2, 4 et 6).

Figure 12 : Courbe de survie Kaplan-Meier admission à J28



Scores prédictifs

PIM 2

Il n'y avait pas de différence significative selon les critères de jugement pour le score PIM2. Les issues défavorables à J60 avaient un score moyen PIM2 de 13.4 ± 1.0 , non significativement inférieur au score moyen des survivants non transplantés de 14.7 ± 1.6 ($p=0.619$).

Les décédés à J28 avaient un score moyen de PIM2 de 13.4 ± 1.0 , non significativement inférieur au score moyen des survivants non transplantés de 14.7 ± 1.6 ($p=0.805$).

Les transplantés à J28 avaient un score moyen PIM2 de 13.0 ± 2.8 , non significativement inférieur au score moyen des survivants non transplantés de 14.7 ± 1.6 ($p=0.660$).

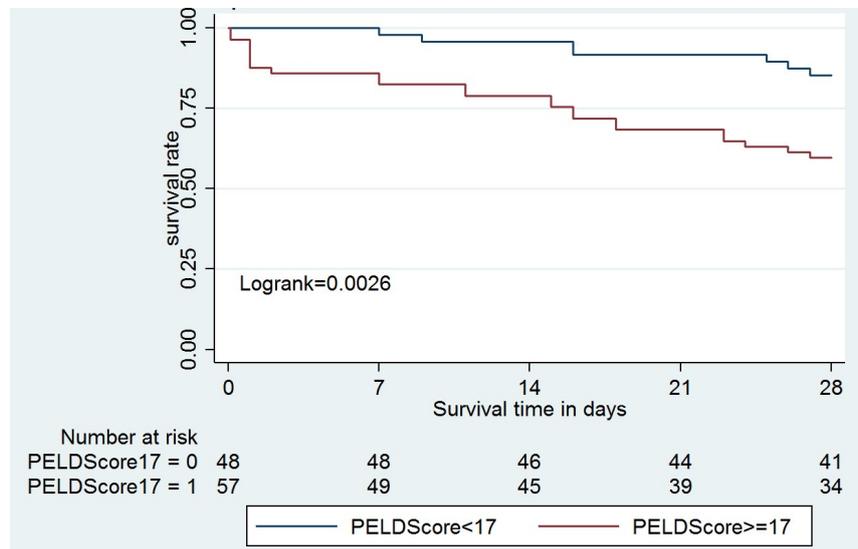
PELD

Le score moyen des issues défavorables à J60 était de 22.9 (20.1-25.7), significativement plus élevé que chez les survivants non transplantés qui avaient un score moyen de 12.6 (8.5-16.7) ($p=0.000$).

Le score moyen chez les décédés à J28 était de 24.4 (21.2-29.5), significativement plus élevé que chez les vivants à J28 qui avaient un score de 15.9 (12.9-18.9) ($p<0.01$). La courbe de survie Kaplan-Meier à J28 montre une différence de survie significative en fonction d'un score supérieur ou non à 17 (Fig. 13). Il prédit la mortalité à J28 avec un AUC de 0.757 (IC95% [0.64-0.86], $p=0.052$) (Fig. 15).

Le score moyen des greffés à J28 était de 22.4 (18.0-26.7), significativement plus élevé que chez les survivants non transplantés qui avaient un score moyen de 13.4 (9.7-17.0) (p=0.005).

Figure 13 : Courbe de survie Kaplan-Meier PELD score à J28



RIFLE

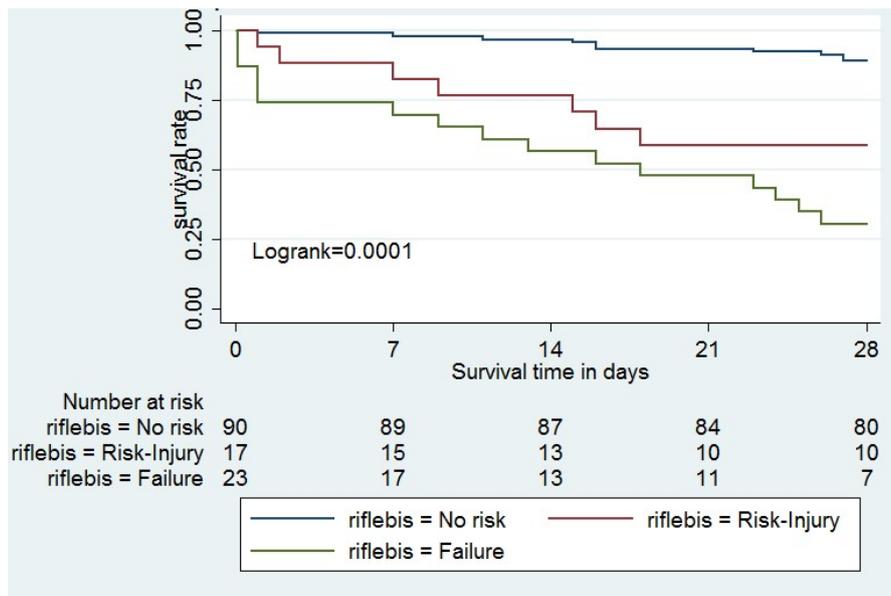
Afin d'avoir une meilleure puissance statistique, les scores Risk et Injury (Risk-Injury) ont été regroupés. Sur notre cohorte, 90 (69%) n'avait pas d'atteinte rénale, 17 (13%) avait un score de Risk-Injury, et 23 (17.6%) avait un score de Failure.

Le score de RIFLE a montré une différence significative sur l'évolution défavorable à J60 : le groupe Risk-Injury avait un OR 2.2 (IC95% [0.78-6.44]) et le groupe Failure avait un OR 34 (IC95% [4.45-268] p=0.001).

De même, la transplantation et la mortalité à J28 avaient respectivement, pour le groupe Risk-Injury, un OR 3.04 (IC95% [1.42-6.49] p=0.004) et un OR 5.6 (IC95% [1.74-18] p=0.004).

La courbe de survie Kaplan-Meier à J28 montre une différence de survie significative en fonction des trois groupes : pas d'atteinte rénale / Risk-Injury / Failure (Fig. 14).

Figure 14 : Courbe de survie Kaplan-Meier RIFLE score à J28



pCLIF SOFA

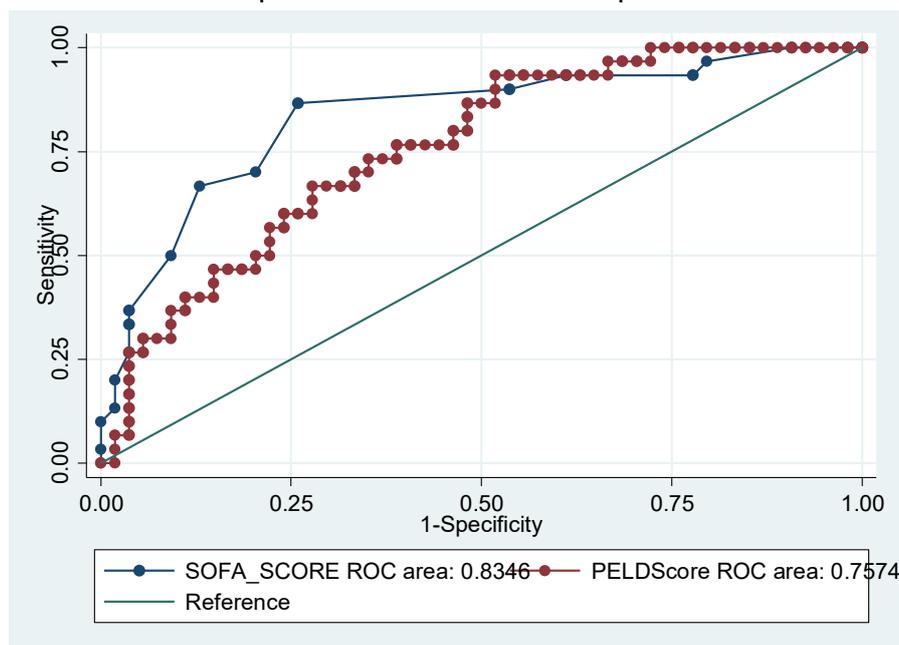
A J60, le score moyen des issues défavorables était de 10.4 (9.4-11.3) contre 6.8 (6.0-7.6) pour les survivants non transplantés ($p < 0.0001$).

A J28, le score moyen des patients survivants transplantés était de 9.2 (7.5-10.9) contre 7.1 (6.3-7.8) pour les survivants non transplantés ($p < 0.0001$).

Le score moyen des patients décédés à J28 était de 11.9 (10.6-13.3) contre 7.1 (6.3-7.8) pour les survivants non transplantés ($p < 0.0001$).

Un score de pCLIF SOFA ≥ 10 était associé significativement à une plus grande mortalité. Avec une valeur seuil à 9, il prédit la mortalité à J28 avec un AUC de 0.83 (IC95% [0.74-0.92], $p = 0.04$) (Fig. 15) et avec une sensibilité de 87.8% et une spécificité de 77.3%.

Figure 15 : Courbe ROC du pCLIF SOFA et du PELD prédisant la mortalité à J28



Défaillances d'organes

Sur le plan hémodynamique, 7 (5%) des patients ont été admis pour défaillance cardiaque et 50 (38%) des patients ont reçu des catécholamines pendant leur hospitalisation. Parmi eux, 36 (72%) sont décédés à J60.

Sur le plan respiratoire, 18 (13%) ont été admis pour défaillance respiratoire dont 4 sur pneumopathie, 3 sur œdème aigu pulmonaire, et 3 sur compression liée à l'ascite. Trente-cinq (27%) des patients ont été mis sous ventilation mécanique à l'admission et 68 (52%) durant leur séjour. Parmi eux, 33 (48%) sont décédés à J60. Huit patients étaient connus comme ayant un syndrome hépato pulmonaire à l'admission. Deux de ces patients sont décédés.

Sur le plan rénal, 23 (17.6%) ont développé une insuffisance rénale (score de RIFLE=Failure) et 15 (11%) patients ont été dialysés lors de l'hospitalisation. Parmi eux, 7 (46%) sont décédés.

Sepsis

En analyse univariée, le sepsis était associé significativement à une issue défavorable à J60 (OR 2.7 IC95% [1.35-5.6] $p=0.005$) (Tableau 2) et une mortalité à J28 (OR 3.17 IC95% [1.34-7.49] $p=0.009$) (Tableau 6). Les infections bactériennes représentaient la majorité des sepsis dominés par les infections à bacilles gram négatifs (41% des pathogènes). La porte d'entrée principale

de l'infection était la péritonite bactérienne spontanée (SBP) (27%), suivie des bactériémies liées aux cathéters centraux (24%). Les chocs septiques représentaient 42% des sepsis. Le sepsis représentait 30 (23%) des motifs d'admission ; 34 (34%) des patients (non admis pour ce motif) ont développé un sepsis pendant leur hospitalisation en réanimation pédiatrique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Value *
Cause de cirrhose	
Métabolique	21%
Cholestatique	70%
Auto-immune	3%
Médicamenteux	3%
Infections	1%
Sexe féminin	55%
Age (mois)	41 [1.0 ; 200]
Comorbidités	54%
Poids (kg)	15 [2.7 ; 63]
Motif d'admission	
ACLF	18%
Hémorragie digestive	25%
Neurologie	3%
Respiratoire	14%
Sepsis	18%
Autre	22%
Mortalité à J28	25%
Mortalité à J60	29%
Evolution défavorable à J60	51%
Bilirubine (mg/dl)	216 [89 ; 403]
INR	1.89[1.2 ; 3.42]
pCLIF-SOFA	9.4 (4-15.6)
Ventilation mécanique	27%
Sepsis (admission + hospitalisation)	48%

*moyenne [95% CI] ou pourcentage

Tableau 2. Facteurs de risque d'évolution défavorable à J60 : analyse univariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
Age <96 mois	1.32 (0.54-3.21)	0.536
Sexe masculin	1.23 (0.61-2.47)	0.557
Comorbidités	0.31 (0.15-0.64)	0.002
Cassure staturo-pondérale	1.88 (0.84-4.16)	0.120
ACLF	5.8 (1.86-18.32)	0.002
Sepsis	2.7 (1.35-5.62)	0.005
AVB	1.5(0.76-3.06)	0.233
INR \geq 2.5	3.11 (1.4-6.78)	0.004
Bilirubine \geq 300	3.5 (1.54-8.05)	0.003
pCLIF SOFA	1.3 (1.18-1.52)	0.000
PELD	1.07 (1.03-1.13)	0.000

Tableau 3. Facteurs de risque d'évolution défavorable à J60 : analyse multivariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
Comorbidités	0.15 (0.04-0.52)	0.003
ACLF	2.83 (0.77-11.11)	0.135
Sepsis	2.1 (0.78-5.58)	0.137
pCLIF SOFA	1.48 (1.25-1.76)	0.019

Tableau 4. Facteurs de risque de transplantation à J28 : analyse univariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
Age <96 mois	0.78 (0.24-2.47)	0.674
Sexe masculin	1.09 (0.41-2.89)	0.850
Comorbidités	0.18 (0.06-0.55)	0.039
Cassure staturo-pondérale	0.80 (0.26-2.48)	0.711
ACLF	17.75 (4.79-65.7)	0.000
Sepsis	1.58 (0.60-4.12)	0.344
AVB	1.79 (0.67-4.12)	0.241
INR \geq 2.5	5.22 (1.88-14.5)	0.001
Bilirubine \geq 300	2.88 (1.00-8.30)	0.050
pCLIF SOFA	1.21 (1.04-1.40)	0.011
PELD	1.06 (1.01-1.11)	0.009

Tableau 5. Facteurs de risque de transplantation à J28 : analyse multivariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
Comorbidités	0.03 (0.01-0.53)	0.017
ACLF	6.12 (1.06-35.03)	0.042
pCLIF SOFA	1.3 (1.04-1.67)	0.019

Tableau 6. Facteurs de risque de mortalité à J28 : analyse univariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
Age <96 mois	1.28 (0.42-3.91)	0.659
Sexe masculin	1.68 (0.73-3.84)	0.215
Comorbidités	0.85 (0.37-1.96)	0.713
Cassure staturo-pondérale	1.19 (0.48-2.94)	0.698
ACLF	5.68 (1.57-20.5)	0.008
Sepsis	3.17 (1.34-7.49)	0.009
AVB	2.05 (0.87-4.82)	0.098
INR \geq 2.5	4.62 (1.88-11.34)	0.001
Bilirubine \geq 300	7.34 (2.83-19.0)	0.000
pCLIF SOFA	1.52 (1.27-1.81)	0.000
PELD	1.08 (1.03-1.12)	0.000

Tableau 7. Facteurs de risque de mortalité à J28 : analyse multivariée

Caractéristiques	Odds Ratio (95% Intervalle de confiance)	<i>p</i>
ACLF	5.41 (0.75-38.6)	0.092
Sepsis	3.85 (0.82-18.12)	0.087
pCLIF SOFA	1.76 (1.40-2.20)	0.000

Troisième partie : Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude évaluant spécifiquement les caractéristiques et les facteurs pronostiques d'une large cohorte d'enfants cirrhotiques admis en réanimation pédiatrique hors transplantation.

Cette étude rétrospective portant sur quatre centres européens référents en transplantation hépatique pédiatrique nous a fourni une description clinico- biologique et pronostique chez 130 patients admis sur une période de cinq ans (2011-2016). Les principaux motifs d'admission étaient respectivement, les hémorragies digestives, le sepsis et l'ACLD. La mortalité globale à J28 et J60 était respectivement de 25 et 29% et l'évolution défavorable à J60, définie comme le décès ou la transplantation hépatique, était de 51%.

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'évolution défavorable à J60, étaient l'existence d'une décompensation hépatique aiguë (ACLF), d'un sepsis, un INR supérieur ou égale à 2,5, une bilirubinémie supérieure ou égale à 300 $\mu\text{mol/L}$ ou un pCLIF SOFA ou score de PELD élevés. Ces critères apparaissent également comme significatifs pour la mortalité à J28. Avec une valeur seuil à 9, le pCLIF SOFA prédisait la mortalité à J28 avec un AUC de 0.83 (IC95% [0.74-0.92], $p=0.04$). Il n'y avait pas d'effet centre.

Ce taux élevé de mortalité est cohérent avec les données adultes actuellement publiées. Une cohorte adulte de patients cirrhotiques admis en réanimation en 2013 retrouve une mortalité de 31% (50) plus faible que celle rapportée en 2010 avec des taux proches de 41% (51). Néanmoins, la mortalité intra-hospitalière après sortie de réanimation est plus élevée et atteint 75% à 6 mois dans une méta-analyse de 13 études (52).

La défaillance d'organe joue un rôle clé dans l'évolution et la survie des patients en réanimation. L'ACLF est un syndrome caractérisé par une atteinte sévère et aiguë des fonctions hépatiques en réponse à une agression extérieure chez des patients cirrhotiques. Contrairement à la cirrhose décompensée, l'ACLF a une mortalité à court terme très élevée qui mime le pronostic de l'insuffisance hépatique aiguë grave.

L'EASL-CLIF a défini l'ALCF selon trois stades chez l'adulte. Le stade 1 inclut (a) les patients avec une seule atteinte rénale (créatinine $\geq 177 \mu\text{mol/l}$), (b) les patients avec une seule défaillance d'organe et une créatininémie entre 133 $\mu\text{mol/l}$ et 168 $\mu\text{mol/l}$ et/ou EH modérée, ou

(c) les patients avec une atteinte neurologique (EH grade 3 ou 4) et une créatininémie entre 133 μ mol/l et 168 μ mol/l. Le stade 2 inclut les patients avec deux atteintes d'organes, et le stade 3 les patients avec au moins trois défaillances d'organes. La mortalité à J28 est croissante avec le stade pour atteindre 32% des patients en stade 2 et 76.7% en stade 3 (43).

Les données sur l'ACLF pédiatrique sont pauvres et, en raison d'une hétérogénéité des définitions utilisées, difficilement comparables ou transposables aux données adultes utilisant celle de l'EASL-CLIF. Notre étude a montré que l'ACLF était présent dans 18% de la population. Ceci est cohérent avec les données adultes qui retrouvent une prévalence de 26% (53), proche de l'unique étude pédiatrique qui retrouvait une prévalence de 11 % (46). Les patients présentant une ACLF ont une plus grande mortalité à court terme (OR 5.68 IC95% [1.57-20.5], $p < 0.05$) et sont plus souvent transplantés (OR 17.7 IC95% [4.79-65.7], $p < 0.05$).

De nombreux scores ont été évalués chez l'adulte pour prédire le devenir des cirrhoses décompensées. Le CLIF SOFA semble avoir la meilleure valeur prédictive. Dans une cohorte de 62 patients cirrhotiques adultes admis en réanimation, sur huit scores évalués (dont le Model for End stage Liver Disease (MELD) et l'Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)), le CLIF-SOFA avait la meilleure valeur discriminante (50). Ces données sont confirmées sur une plus grande cohorte de 635 patients et une méta-analyse de 13 études regroupant plus de 2500 patients (52).

En pédiatrie, Le PELD score sert de référence pour l'allocation d'organe dans certains pays, France exceptée (54,55). L'unique étude portant sur le pCLIF-SOFA montrait que son pouvoir discriminant sur la mortalité était bien supérieur au Child-Pugh ou au PELD (45). Notre étude le confirme tant à J28 qu'à J60.

Le PIM2 est un score de sévérité pédiatrique généraliste calculé sur les données recueillies à l'admission en réanimation ou en USC quel que soit le motif (56). Dans notre étude, il ne reflète pas la sévérité des patients contrairement aux études de validation internationales réalisées sur les unités pédiatriques polyvalentes médico-chirurgicales tant européennes que sud-américaines qui retrouvent un AUC comprise entre 0.817 et 0.85 (57,58)(58)(58)(58)(58). Le PIM2 n'est donc pas utilisable pour prédire le pronostic des patients cirrhotiques en réanimation, pas plus que l'unique score pédiatrique de défaillance d'organe, le PELOD 2 (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction score*) dont la dernière version ne prend en compte aucun paramètre hépatique (59).

La défaillance rénale est un facteur de risque majeur de mortalité dans notre étude. Cela s'est également retrouvé dans une étude indienne où le taux de mortalité était de 52.6% chez les patients en ACLF compliquée d'insuffisance rénale aiguë (47). La défaillance rénale est probablement multifactorielle (SHR, hypoperfusion, médicaments néphrotoxiques) ce qui justifie de limiter l'usage des médicaments néphrotoxiques dès l'admission en réanimation et de prévenir le risque de survenue d'un syndrome hépato-rénal (Terlipressine ou norépinéphrine, perfusion d'albumine, dépistage et traitement précoce des péritonites bactériennes spontanées). Le recours à l'épuration extra-rénale précoce est à envisager quand le patient est éligible à un projet de transplantation.

Nous avons retrouvé que l'évolution défavorable des patients cirrhotiques admis en réanimation et le sepsis sont significativement associés (OR 2.7 IC95%[1.35-5.62] p=0.005). Les études adultes ont retrouvé des données similaires chez les patients admis pour choc septique. Des études historiques rapportaient en effet 100% de mortalité chez ces patients dans cette situation (43). Dans l'étude issue de la base de donnée prospective CUB-REA regroupant les données de 32 services de réanimation adultes sur une période de 12 ans, l'existence d'une cirrhose restait une comorbidité associée au décès de façon indépendante chez les patients admis pour choc septique ; toutefois la survie augmentait à 35% sur la période postérieure à 2004 (60).

La porte d'entrée la plus fréquente dans notre étude est la péritonite bactérienne spontanée (27%) et les infections à bacilles gram négatifs étaient les plus fréquentes (41%). Ceci est cohérent avec une étude pédiatrique qui retrouve que le premier épisode de péritonite bactérienne spontanée est associée à une mortalité hospitalière de 39% et que *Escherichia coli* est le pathogène prédominant (22). Chez les adultes, la péritonite bactérienne spontanée est indépendamment associée à une surmortalité en réanimation (60).

L'inflammation systémique est un point clé de la recherche actuellement chez les patients cirrhotiques. Sa responsabilité dans l'évolution vers la défaillance d'organes est explorée chez l'adulte (44). L'insuffisance hépatique aiguë partage des similitudes avec le choc septique concernant notamment le mécanisme d'immuno-paralyse (61). Lorsque les fonctions de synthèse hépatique sont déficitaires, il existe une altération de la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte (62). Ces découvertes récentes en immunologie et l'importance du sepsis dans notre étude ouvrent la voie à des études complémentaires.

Les limites de notre étude doivent être soulignées. Son caractère rétrospectif et le manque de certaines données ne nous a pas permis de calculer de score de PIM2 de façon fiable, ce qui

pénalise la bonne description et la comparaison de la sévérité des patients entre les centres. De plus, si l'effectif global est intéressant pour une étude pédiatrique, la taille de l'échantillon est limitée pour chaque centre, ce qui limite la portée de l'analyse en sous-groupe.

Conclusion

Notre étude, centrée sur les facteurs prédictifs d'évolution défavorable à J60, est une des premières réalisées en pédiatrie. Les enfants cirrhotiques admis en réanimation pour ACLF et/ou sepsis ont une mortalité élevée.

Le pCLIF-SOFA rend bien compte de l'augmentation de la mortalité avec le nombre de défaillance d'organes. Le poids de la défaillance rénale doit être souligné dans ce contexte.

Les scores spécifiques de défaillances d'organes, comme le pCLIF SOFA, semblent mieux évaluer la sévérité de ces patients. Le pCLIF SOFA, semble une alternative fiable au PELD et pourrait trouver sa place dans un algorithme décisionnel guidant l'indication de greffe hépatique.

Cette étude confirme aussi que le sepsis, notamment lié à des bacilles gram négatifs, est un facteur prédictif de mortalité. Ceci ouvre la voie à des études complémentaires permettant notamment de mieux comprendre l'immunité antibactérienne dans cette population à très haut risque d'infection.

Ce travail s'articule autour d'un projet global personnel. En effet, je réaliserai en novembre prochain un master 2 d'immunologie centré sur l'étude des fonctions phagocytaires et opsonophagocytaires chez 60 enfants en période péri-transplantation hépatique ; les analyses sanguines seront réalisées à l'Institut de Biologie Intégrative de la Cellule de l'Université Paris Sud. Je travaillerai ensuite sur une étude prospective, portant sur le monitoring immunologique et l'immuno- modulation de ces enfants.

Annexes

Scores

PIM2

PIM2 (*Pediatric Index of Mortality*) est un score de sévérité à l'admission en réanimation (56).

PIM2 score = $-0.9282(\text{Admission programmée}) - 1.0244(\text{Post-opératoire}) + 0.7507(\text{Circulation extra-corporelle}) + 1.6829(\text{Diagnostic à haut niveau de risque}) - 1.577(\text{Diagnostic à bas niveau de risque}) + 3.0791(\text{Reflexe photomoteur}) + 1.3352(\text{Ventilation mécanique}) + 0.01395(\text{Pression artérielle systolique}-120) + 0.1040(\text{base excess}) + 0.2888(100 \times \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2) - 4.8841$

Risque de mortalité = $e^{(\text{PIM2 score})} / [1 + e^{(\text{PIM2 score})}]$

- Pression artérielle systolique, mmHg (inconnu=120)
- Reflexes photomoteurs (>3 mm et aréactives =1, autre ou inconnu=0)
- PaO₂, mmHg (inconnu=0) FIO₂ lors de la mesure du PaO₂ si oxygène (inconnu=0)
- Base excès dans le sang artériel ou capillaire, mmol/l (inconnu=0)
- Ventilation mécanique lors de la 1^{ère} heure en PICU (non=0, oui=1)
- Admission programmée en PICU (non=0, oui=1)
- Post-opératoire en motif d'admission en PICU (non=0, oui=1)
- Circulation extra-corporelle (non=0, oui=1)
- Diagnostic à haut risque : Arrêt cardiaque / Déficit immunitaire combiné sévère / Leucémie ou lymphome après première induction / Hémorragie cérébrale spontanée / Cardiomyopathie ou myocardite / Hypoplasie ventriculaire gauche / Séropositivité HIV / Défaillance hépatique / Atteinte neuro-dégénérative
- Diagnostic de bas risque : Asthme / Bronchiolite / Laryngite / Apnée du sommeil obstructive / Acido-cétose diabétique

PELD

PELD score (*Pediatric End-Stage Liver Disease*) estime la survie et la sévérité de l'atteinte hépatique de patients en attente de greffe hépatique (55).

- $PELD \text{ Score} = 10 * ((0.480 * \ln(\text{Bilirubine})) + (1.857 * \ln(\text{INR})) - (0.687 * \ln(\text{Albumine})) + \text{Age} + \text{Croissance})$
- Si cassure staturo-pondérale de -2DS, croissance = 0.667
- Si âge <1 an, Age = 0.436

RIFLE

Le score de RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease*) est un score de défaillance rénale aiguë (63).

Stade	Creatinine plasmatique	Diurèse
Risk	↑ SCr × 1.5 entre J1 et J7	<0.5 mL/kg/h × 6 h
Injury	↑ SCr × 2 entre J1 et J7	<0.5 mL/kg/h × 12h
Failure	↑ SCr × 3 ou Creat ≥ 353 μmol/l entre J1 et J7	<0.3 mL/kg/h × 24 h ou anurie × 12 h
Loss of kidney function	Perte fonction rénale > 4 semaines	
End-stage kidney disease	Perte fonction rénale > 3 mois	

pCLIF SOFA

Le score de pCLIF SOFA (*Pediatric Chronic Liver Failure sequential organ failure assessment*) est un score de défaillance d'organes pédiatrique, adapté à la cirrhose (45).

	0	1	2	3	4
Respiratoire (PaO₂/FiO₂)	>400	<400	<300	<200	<100
Neurologique (Stade d'EH)	Pas d'EH	1	2	3	4
Hémodynamique	Pas d'hypotension	PAS <5 ^{ème} % pour l'âge	Dopa <5	Dopa >5 ou adré ≤0.1 ou norA ≤0.1	Dopa >5 ou adré >0.1 ou norA >0.1
Hématologique (INR)	≤1.1	>1.1 ou <1.25	≥1.25 ou <1.5	≥1.5 ou <2.5	≥2.5
Rénale (créatinine plasmatique)	Normal pour l'âge (N)	>1 ou ≤2 N	>2 ou ≤3 N	>3 N	Dialyse
Hépatique (bilirubine mg/dl)	<1.2	≥1.2 ou <2	≥2 ou <6	>6 ou <12	>12

PAS= Pression artérielle systolique ; Dopa= dopamine ; Adré= Adrénaline ; NorA= Noradrénaline ; posologie en µg/kg/min

Bibliographie

1. Alagille D, Odièvre M. Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1978.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* sept 1968;168(3):392-415.
3. Martinelli J, Habes D, Majed L, Guettier C, Gonzalès E, Linglart A, et al. Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 15 déc 2017;
4. Roy CC, Silverman A, Alagille D, Silverman A. Pediatric clinical gastroenterology. St. Louis: Mosby; 1995.
5. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology.* oct 2013;145(4):801-7.
6. Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* févr 2005;11(2):152-60.
7. Chardot C, Buet C, Serinet M-O, Golmard J-L, Lachaux A, Roquelaure B, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol.* juin 2013;58(6):1209-17.
8. Lacaille F, Lachaux A. Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Doin; 2010. 456 p.
9. de Vries W, Homan-Van der Veen J, Hulscher JBF, Hoekstra-Weebers JEHM, Houwen RHJ, Verkade HJ. Twenty-year transplant-free survival rate among patients with biliary atresia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* déc 2011;9(12):1086-91.
10. Leung DH, Narang A, Minard CG, Hiremath G, Goss JA, Shepherd R. A 10-Year united network for organ sharing review of mortality and risk factors in young children awaiting liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* nov 2016;22(11):1584-92.
11. Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* déc 2011;5(6):717-29.
12. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970;3:282-98.

13. Squires RHJ, 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.* mai 2006;148(5):652-8.
14. 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.* déc 2001;139(6):871-6.
15. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa J-P, Manka P, Dechene A, Gerner P, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol.* oct 2015;14(5):722-8.
16. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Sarin SK, Kumar A. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatr.* juill 2013;50(7):677-9.
17. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis — Fact or fantasy? *Hepatology.* 1 févr 2006;43(S1):S82-8.
18. Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* déc 2004;1(2):98-105.
19. Pariente D, Franchi-Abella S. Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol.* juin 2010;40(6):906-19.
20. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E, Antoni G, Fabre M, Ducot B, et al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology.* févr 2016;278(2):554-62.
21. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* févr 2017;66(2):320-7.
22. Vieira SMG, Schwengber FP, Melere M, Ceza MR, Souza M, Kieling CO. The first episode of spontaneous bacterial peritonitis is a threat event in children with end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 2018;30(3):323-7.
23. Osman D, Djibre M, Da Silva D, Goulenok C. Management by the intensivist of gastrointestinal bleeding in adults and children. *Ann Intensive Care.* 9 nov 2012;2(1):46.
24. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* juill 1993;105(1):229-36.
25. Kreuzer M, Gähler D, Rakenius A, Prüfe J, Jack T, Pfister E-D, et al. Dialysis-dependent acute kidney injury in children with end-stage liver disease: prevalence, dialysis modalities and outcome. *Pediatr Nephrol.* déc 2015;30(12):2199-206.
26. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* sept 2007;56(9):1310-8.

27. Yousef N, Habes D, Ackermann O, Durand P, Bernard O, Jacquemin E. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin therapy in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2010;51(1):100-2.
28. Ginès P. Management of Hepatorenal Syndrome in the Era of Acute-on-Chronic Liver Failure: Terlipressin and Beyond. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1525-7.
29. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* juin 2016;150(7):1579-1589.e2.
30. Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2016;22(26):6008-15.
31. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics.* mars 2008;121(3):e522-7.
32. Tunggor G, Arikani C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr Transplant.* mai 2008;12(3):353-7.
33. Hoerning A, Raub S, Neudorf U, Müntjes C, Kathemann S, Linka E, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr.* mars 2014;164(3):546-52.e1-2.
34. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 29 mai 2008;358(22):2378-87.
35. Bernard O. [Hepatopulmonary syndrome]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juin 2008;15(5):516-7.
36. Goossens N, Joshi D, O'Grady J. Image of the month. Digital clubbing in association with hepatopulmonary syndrome. *Hepatol Baltim Md.* janv 2011;53(1):365-6.
37. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S, Pariente D, Gauthier F, Jacquemin E. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis.* nov 2012;32(4):273-87.
38. Savale L, Sattler C, Sitbon O. [Pulmonary hypertension in liver diseases]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. sept 2014;43(9):970-80.
39. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatol Baltim Md.* 2017;65(5):1683-92.
40. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich J-M, Duche M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2015;61(3):346-54.

41. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. PORTOPULMONARY HYPERTENSION IN PEDIATRIC PATIENTS. *J Pediatr.* juill 2005;147(1):20-6.
42. Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepato Int.* oct 2014;8(4):453-71.
43. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* juin 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9.
44. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepato Baltim Md.* 2016;64(4):1249-64.
45. Bolia R, Srivastava A, Yachha SK, Poddar U. Pediatric CLIF-SOFA score is the best predictor of 28-day mortality in children with decompensated chronic liver disease. *J Hepato Int.* 10 oct 2017;
46. Alam S, Lal BB, Sood V, Rawat D. Pediatric Acute-on-Chronic Liver Failure in a Specialized Liver Unit: Prevalence, Profile, Outcome, and Predictive Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* oct 2016;63(4):400-5.
47. Lal BB, Alam S, Sood V, Rawat D, Khanna R. Profile, risk factors and outcome of acute kidney injury in pediatric acute-on-chronic liver failure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 11 janv 2018;
48. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
49. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJG, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med.* déc 2016;42(12):1948-57.
50. Emerson P, McPeake J, O'Neill A, Gilmour H, Forrest E, Puxty A, et al. The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general intensive care unit. *J Crit Care.* déc 2014;29(6):1131.e1-6.
51. Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med.* nov 2010;38(11):2108-16.
52. Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care [Internet].* 21 mars 2017 [cité 4 mars 2018];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359266/>
53. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, et al. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis

- admitted to intensive care unit. Comparison with current models and. *Am J Gastroenterol.* avr 2014;109(4):554-62.
54. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* Baltim Md. juill 2014;60(1):362-98.
 55. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2001;7(7):567-80.
 56. for the PIM Study Group, Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* févr 2003;29(2):278-85.
 57. Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, Paediatric Intensive Care Audit Network, Leteurtre S, Grandbastien B, Leclerc F, Parslow R. International comparison of the performance of the paediatric index of mortality (PIM) 2 score in two national data sets. *Intensive Care Med.* août 2012;38(8):1372-80.
 58. Arias Lopez MP, Fernández AL, Ratto ME, Saligari L, Serrate AS, Ko IJ, et al. Pediatric Index of Mortality 2 as a predictor of death risk in children admitted to pediatric intensive care units in Latin America: A prospective, multicenter study. *J Crit Care.* déc 2015;30(6):1324-30.
 59. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* juill 2013;41(7):1761-73.
 60. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*. *Crit Care Med.* juill 2014;42(7):1666-75.
 61. Antoniadou CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol.* nov 2008;49(5):845-61.
 62. Gadd VL, Patel PJ, Jose S, Horsfall L, Powell EE, Irvine KM. Altered Peripheral Blood Monocyte Phenotype and Function in Chronic Liver Disease: Implications for Hepatic Recruitment and Systemic Inflammation. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157771.
 63. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204-12.

Titre : Facteurs prédictifs des patients cirrhotiques en réanimation pédiatrique, greffés exclus

Les données disponibles concernant les enfants cirrhotiques admis en réanimation pédiatrique sont rares. Nous souhaitons évaluer (i) le pronostic et (ii) les facteurs prédictifs de mortalité à J28 et J60 chez des enfants admis en réanimation pédiatrique sans antécédent de transplantation hépatique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique chez des patients cirrhotiques admis en réanimation entre 2011 et 2016 (groupe de recherche de l'ESPNIC). Nous avons enregistré les données cliniques et biologiques à l'admission et à J7 ainsi que les événements notables lors de l'hospitalisation. L'index pédiatrique de mortalité (PIM 2), le score de RIFLE (insuffisance rénale aiguë), le Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) et le score de défaillances d'organes adapté à la cirrhose (pCLIF SOFA) ont été calculés lors de l'hospitalisation en réanimation. Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées afin d'identifier les meilleurs prédicteurs d'évolution défavorable (transplantation hépatique ou décès).

130 patients au total ont été inclus (moyenne d'âge de 21 mois) et 51% ont eu une issue défavorable à J60. Des facteurs de risques significatifs d'évolution défavorable étaient : un international normalized ratio élevé (OR 3.11 IC95% [1.4-6.78] p=0.004), un taux élevé de bilirubine (OR 7.34 IC95% [2.83-19.0] p=0.000), une décompensation hépatique aiguë sur chronique (ACLF) (OR 5.8 IC95% [1.86-18.32] p=0.002), une défaillance rénale (OR 34 IC95% [4.45-268] p=0.001) et un sepsis (OR 2.7 IC95% [1.35-5.62] p=0.005). Dans notre étude, le score pCLIF-SOFA avait la meilleure AUC de 0.83 (IC95% [0.74-0.92] p=0.04) et un score ≥ 9 prédisait la mortalité à J28 avec une sensibilité de 87.8% et une spécificité de 77.3%. Ni le Pediatric Index of Mortality score (PIM2) ni le Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) n'étaient discriminant (AUC de 0.76 (IC95% [0.64-0.86])) alors que le score de défaillance rénale, RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), était associé significativement à la mortalité à J28 (Failure : OR 18 (IC95% [6.0-55] p=0.000).

Cinquante et un pourcent de patients cirrhotiques admis en réanimation pédiatrique avaient une issue défavorable. Le sepsis et une défaillance hépatique aiguë sur chronique étaient des facteurs indépendants de mortalité. Le pCLIF-SOFA s'avère fiable pour prédire un pronostic défavorable à J28 et J60.

Mots clés: Cirrhose, ACLF, Sepsis, Bilirubine, INR, CLIF-SOFA, Réanimation, Enfant

Title: Predictive factors of cirrhotic children in pediatric intensive care, transplanted excluded

Data on pediatric intensive care unit (PICU)-admitted cirrhotic patients is scarce. We aimed to evaluate the (i) prognosis and (ii) predictive factors for 28-day and 60-day poor outcome (eg mortality, liver transplantation) in children admitted in PICU without previous liver transplantation.

We performed a multicentric retrospective analysis of pediatric cirrhosis patients admitted into four critical care units between 2011-2016 (ESPNIC research network group). We recorded clinical and biological data at admission then day 7 and followed the patients until discharge. Pediatric index of mortality (PIM2), RIFLE score (acute renal failure), Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) and pediatric chronic liver failure sequential organ failure assessment score (pCLIF SOFA) were computed during ICU stay. Univariate and multivariate analysis were carried out to identify the best predictors of poor outcome.

A total of 130 patients were enrolled (mean age of 21 months) and 51% had a poor outcome at 60-day. Significant risk factors for poor outcome were high international normalized ratio (OR 3.11 IC95% [1.4-6.78] p=0.004), bilirubin (OR 3.5 IC95% [1.54-8.05] p=0.003), acute-on-chronic liver failure (ACLF) (OR 5.8 IC95% [1.86-18.32] p=0.002), renal failure (OR 34 IC95% [4.45-268] p=0.001) and sepsis (OR 2.7 IC95% [1.35-5.62] p=0.005). pCLIF-SOFA showed the best AUC of 0.83 (IC95% [0.74-0.92] p=0.04) and with a score of ≥ 9 well predicted a 28-day mortality with a sensitivity of 87.8% and a specificity of 77.3%. Neither the Pediatric Index of Mortality score (PIM2) or the Pediatric End-Stage Liver Disease score (PELD) score were discriminant (AUC of 0.76 (IC95% [0.64-0.86])) whereas the RIFLE score (Risk of renal dysfunction, Injury, Failure, Loss, End-stage) was significantly associated to mortality at day-28 (Failure: OR 18 (IC95% [6.0-55] p=0.000).

Fifty one percent of cirrhosis pediatric patients admitted in PICU have a poor outcome. Sepsis and acute-on-chronic liver failure are independent predictors of outcome. pCLIF-SOFA is a reliable score in prognostication of 28 mortality or 60- day poor outcome.

Keywords: Cirrhosis, ACLF, Sepsis, Bilirubin, INR, CLIF-SOFA, Intensive Care, Children

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06