

Université de Montréal

Score PELOD : Indice précoce de mortalité pédiatrique des transplantations
hépatiques pour hépatite fulminante

Par

Roselyne Villiard

Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade
de Maîtrise ès sciences
en Sciences Biomédicales
option Recherche Clinique Biomédicale

Mai, 2009

© Roselyne Villiard, 2009

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

Score PELOD : Indice précoce de mortalité pédiatrique des transplantations
hépatiques pour hépatite fulminante

présenté par :
Roselyne Villiard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jacques Lacroix
président-rapporteur

Dr Michel Lallier
directeur de recherche

Dr Philippe Jovet
co-directeur de recherche

Dr Pierre Aslanian
membre du jury

Résumé

La transplantation hépatique est le seul traitement définitif des enfants ayant une hépatite fulminante sans résolution spontanée. L'évolution de cette maladie dans la population pédiatrique diffère de celle adulte, particulièrement en regard de l'encéphalopathie. Pour définir les indications de transplantation hépatique, plusieurs indicateurs précoces de pronostic furent étudiés chez les adultes. Ces indicateurs n'ont pu être transposés à la population pédiatrique. Objectif primaire : Déterminer les marqueurs de risque de mortalité des enfants recevant une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante, se définissant par une insuffisance hépatique sévère sans antécédent au cours des huit semaines précédentes. Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les enfants ayant reçu une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante à l'hôpital Sainte-Justine entre 1985 et 2005. Le score PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) est une mesure de sévérité clinique d'un enfant aux soins intensifs. Il fut calculé à l'admission et avant la transplantation hépatique. Résultats : Quatorze enfants (cinq mois à seize ans) reçurent une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante. Neuf enfants (64%) survécurent et cinq (36%) décédèrent. L'utilisation de la ventilation mécanique fut associée à un mauvais pronostic ($p = 0,027$). Entre l'admission et la transplantation hépatique, 88% des enfants ayant eu une variation du score PELOD inférieure à cinq survécurent. Tous ceux ayant eu une variation supérieure à cinq décédèrent. ($p = 0,027$) Conclusion : La variation du score PELOD pourrait aider à définir un indicateur précoce de l'évolution d'un enfant après une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante.

Mots-Clés

Hépatite fulminante pédiatrique, transplantation hépatique, score PELOD

Abstract

Hepatic transplantation is the only definitive treatment for acute liver failure for those children who do not recover spontaneously. Early indicators of prognosis in acute liver failure have been studied in adults in order to define the indication for liver transplantation. The course of the disease in the pediatric population, particularly with respect to hepatic encephalopathy, differs from that in adults. Consequently, these criteria are not applicable to the pediatric population. Primary objective: To determine the risk markers for mortality in children receiving liver transplantation for acute liver failure. Liver failure is defined as being severe failure without prior liver disease within the last eight weeks. Method: A retrospective study was conducted with children who had received a liver transplantation for acute liver failure at Sainte-Justine's Hospital between 1985 and 2005. Data including the PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) Score, a clinical score (0-71) of illness severity in children in intensive care, were recorded from patients' charts. Results: 14 children, aged from five months to sixteen years old, were transplanted for fulminant liver failure. Nine (64%) survived and five (36%) died. The need for mechanical ventilation was associated with a poorer survival ($p=0,027$). Of all of the children who had a PELOD Score variation inferior to five, between admission and transplantation, 88% survived. None of those with a score variation superior to five survived ($p=0,027$). Conclusion: In our single centre study, the PELOD Score variation was a pre-transplant marker of mortality after liver transplantation for pediatric acute liver failure.

Keys words: liver transplantation, pediatric acute liver failure, PELOD Score

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX		V
LISTE DES ABRÉVIATIONS		VI
CHAPITRE I : INTRODUCTION		1
Hépatite Fulminante	1	
Définition	1	
Étiologies	4	
Pathogenèse	6	
Évolution Clinique	6	
I. Coagulopathie	7	
II. Encéphalopathie hépatique	7	
III. Insuffisance Rénale	8	
IV. Anomalies Métaboliques	9	
V. Changements de l'Hémodynamie	10	
VI. Septicémie	10	
Traitements	11	
Transplantation Hépatique	12	
Indications	12	
Techniques	14	
Complications	15	
Immunosuppression	16	
Résultats	18	
CHAPITRE II : REVUE DE LITTÉRATURE		20
Critères Pronostiques Étudiés des Hépatites Fulminantes	20	
Population Adulte	20	
Population Pédiatrique	24	
Critères Pronostiques Étudiés des Transplantations Hépatiques pour les Hépatites Fulminantes	27	
Scores de Sévérité des Maladies Utilisés en Pédiatrie	29	
CHAPITRE III : MÉTHODOLOGIE		31
Hypothèse	31	
Objectif primaire	31	
Objectif secondaire	31	
Méthode	31	
Population à l'étude	32	
Critères d'inclusion	32	
Critères d'exclusion	32	
CHAPITRE IV: ARTICLE ET RÉSULTATS		35

CHAPITRE V: DISCUSSION	48
CHAPITRE VI : CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXE I	VII
<i>Formulaire de Rapport de Cas</i>	vii

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : ÉTIOLOGIES DES HÉPATITES FULMINANTES PÉDIATRIQUES* [6, 14].....	5
TABLEAU 2 : DISTRIBUTION (%) DES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE EN PÉDIATRIE* [28]	13
TABLEAU 3 : DISTRIBUTION (%) DES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE À L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE DE MONTRÉAL DEPUIS LE DÉBUT DU PROGRAMME DE TRANSPLANTATION EN 1985	13
TABLEAU 4 : CRITÈRES DE MAUVAIS PRONOSTIC POUR LES HÉPATITES SECONDAIRES AUX INTOXICATIONS PAR L'ACÉTAMINOPHÈNE *[41]	21
TABLEAU 5 : CRITÈRES DE MAUVAIS PRONOSTIC POUR LES HÉPATITES NON SECONDAIRES AUX INTOXICATIONS PAR L'ACÉTAMINOPHÈNE * [41].....	21
TABLEAU 6: CRITÈRES DE CLICHY*[42].....	21
TABLEAU 7 : SCORE PELOD [54, 55]	30
TABLEAU 8 : PARAMÈTRES RELEVÉS	34
TABLEAU 9 : SCORE GLASGOW ENTRE L'ADMISSION ET EN PRÉ-GREFFE	50

Liste des Abréviations

ALFSG: Acute Liver Failure Study Group

FDA: Food and Drug Administration

HLA : Human leukocyte antigen

PALF: Pediatric Acute Liver Failure

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction score

PRISM: Pediatric Risk of Mortality

PT: Temps de prothrombine

RNI: Ratio normalisé international

SPLIT: Study of Pediatric Liver Transplantation

UNOS: United Network for Organ Sharing

Chapitre I : Introduction

Hépatite Fulminante

Définition

Peu de conditions en médecine sont aussi dévastatrices qu'une hépatite fulminante. L'insuffisance des hépatocytes atteint de façon subite une personne qui avait une excellente santé auparavant. Un grand nombre de maladies peuvent mener à une insuffisance hépatique aiguë. L'aboutissement commun est le même, soit une atteinte sévère de la fonction des hépatocytes avec ou sans nécrose massive du parenchyme hépatique. Cette perte de fonction hépatique s'inscrit dans une défaillance de plusieurs organes. Le décès peut survenir malgré une reprise progressive de la fonction hépatique.

L'insuffisance hépatique aiguë n'est pas une pathologie fréquente, mais n'en est pas rare pour autant. Aux États-Unis, environ deux milles cas sont rapportés annuellement[1]. Elle correspond à 3,5 décès par million d'habitants[2]. La définition classique[3] de l'hépatite fulminante se caractérise par une nécrose hépatique massive accompagnée d'une encéphalopathie hépatique survenant dans les huit semaines suivant l'apparition du premier symptôme. De plus, la personne atteinte ne doit pas être porteuse d'une pathologie hépatique chronique. Au cours des années, cette définition s'est précisée. En 1998, un consortium multicentrique a été formé pour déterminer les étiologies et l'évolution clinique des adultes ayant une hépatite fulminante. L'ALFSG (Acute Liver Failure Study Group) définit cette maladie par la présence d'une coagulopathie et d'une encéphalopathie hépatique dans les 26 semaines suivant le début des symptômes, en l'absence d'une maladie hépatique préexistante[4]. La coagulopathie fut décrite par un temps de prothrombine (PT) supérieur à quinze secondes ou un ratio normalisé international (RNI) plus grand ou égal à 1,5.

L'hépatite fulminante est également présente dans la population pédiatrique. Les premières études à ce sujet utilisaient la même définition de la maladie que celle de la population adulte[5]. Par contre, il existe des différences notables dans l'évolution de la maladie entre ces deux populations. L'encéphalopathie hépatique en est une des principales. La caractérisation et les mécanismes pathophysiologiques de l'encéphalopathie des nouveau-nés et des enfants se retrouvent loin derrière la compréhension actuelle de celle de l'adulte. De plus, l'encéphalopathie peut se présenter très tardivement au cours de l'évolution de l'hépatite aiguë[6]. L'encéphalopathie hépatique ne serait donc pas nécessaire à la pose du diagnostic d'insuffisance hépatique aiguë en pédiatrie[5]. Il s'agirait plutôt d'un syndrome clinique de l'enfant, impliquant une coagulopathie sévère d'origine hépatique associée à une défaillance multi-systémique. En 1999, un groupe fut formé pour étudier ce syndrome chez l'enfant : le PALF (Pediatric Acute Liver Failure). Ce groupe a posé les balises de la définition pédiatrique qui suit de l'hépatite fulminante :

1. Un enfant sans évidence de maladie chronique hépatique connue;
2. Des évidences biochimiques d'une insuffisance hépatique aiguë;
3. Une coagulopathie d'origine hépatique définie par un PT augmenté à plus de 15 secondes ou un RNI supérieur ou égal à 1,5 ne se corrigeant pas avec l'administration de vitamine K, en présence d'une encéphalopathie hépatique clinique;

ou

Une coagulopathie d'origine hépatique définie par un PT augmenté à plus de 20 secondes ou un RNI supérieur ou égal à 2, sans égard à la présence d'encéphalopathie hépatique[5].

Le groupe de travail FISPUGHAN (Federation of International Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) précisait, quant à eux, quelques détails définissant l'hépatite fulminante[7]. L'enfant ne doit pas se présenter initialement en sepsis. De plus, il ne doit pas y avoir de correction du RNI avec la vitamine K sur une période de huit heures suivant son administration.

Dans le contexte d'hépatite fulminante, la notion de temps est importante. À Londres, une série de patients entre 1972 et 1985 fut révisée. Une nouvelle terminologie pour les hépatites aiguës fut proposée[8]. Elles furent divisées en trois groupes, soit: hyper aiguë, aiguë et subaiguë. La division était basée sur le nombre de jours d'ictère avant l'apparition d'une encéphalopathie hépatique. Moins de sept jours étaient nécessaires pour une hépatite hyper aiguë, huit à vingt-huit jours pour une hépatite aiguë et cinq à douze semaines pour une hépatite subaiguë. Tel que décrit précédemment, l'utilisation de l'encéphalopathie comme marqueur diagnostique n'est pas fiable dans la population pédiatrique. Le groupe de travail FISPUGHAN a énoncé une classification spécifique à ce groupe. La durée de la coagulopathie secondaire à une insuffisance hépatique en est la base. Une coagulopathie d'une durée de moins de dix jours caractérise une hépatite hyper aiguë, tel que couramment rencontré avec l'intoxication à l'acétaminophène ou l'amanite phalloïde. Une hépatite aiguë se détermine par une coagulopathie entre dix et trente jours, et entre 31 jours et six mois pour l'hépatite subaiguë[7].

Cette classification avait été créée et redéfinie, pour la population pédiatrique, car le pronostic semblait être différent selon chacune des classes chez l'adulte comme chez l'enfant[7]. Cette classification ne fut pas utilisée par la suite dans la littérature. Chez les enfants, les hépatites sont de nature aiguë le plus souvent[9]. Toutes les insuffisances hépatiques aiguës furent étudiés ensembles, si elles remplissaient la définition d'hépatite fulminante. Ainsi, la valeur accordée à la notion de temps pour la durée des symptômes reste à préciser.

Sur le plan histologique, l'hépatite fulminante se caractérise par une nécrose massive des hépatocytes. Le foie diminue de taille de façon importante, ce qui est décrit par une atrophie jaune aiguë du foie[10]. À la macroscopie, un petit foie rougeâtre est retrouvé flottant dans une capsule trop grande. La distribution de la nécrose hépatique est aléatoire, en zones. Elle se retrouve, par exemple, dans la région centrolobulaire dans le cas d'une intoxication à l'acétaminophène. Il y a

destruction des hépatocytes avec préservation, en général, de la structure architecturale de tissu conjonctif. Ainsi, une régénération à travers cette structure demeure possible. Au début de la maladie, il y a une absence de réponse inflammatoire au niveau hépatique. Si le patient survie quelques jours, l'influx massif de cellules inflammatoires phagocytaires apparaît[11]. Il existe, cependant, des exceptions où l'insuffisance hépatique se présente sans nécrose. Il s'agit entre autre de la stéatose hépatique de la grossesse et du syndrome de Reye[1]. La mort cellulaire ne serait donc pas un élément essentiel ou universel.

Étiologies

Les hépatites fulminantes sont secondaires à plusieurs causes : les intoxications médicamenteuses et les atteintes virales en sont les majeures. Les hépatites d'origine médicamenteuse, principalement l'acétaminophène, comptent pour 40-55% des hépatites fulminantes, alors que les hépatites virales sont responsables d'environ 10 à 20%[12]. Cependant, cette distribution varie grandement entre les populations adultes et pédiatriques. Dans la population pédiatrique, plus de 50% ne sont attribuables à aucune cause spécifique. Les intoxications médicamenteuses sont responsables de moins de 10% des cas et se retrouvent principalement chez les adolescents[5].

Les étiologies spécifiques des hépatites fulminantes pédiatriques se divisent en catégories virales, toxiques, métaboliques, auto-immunes et ischémiques. Le tableau 1 énumère les différentes pathologies de chacune de ces classes (Ce tableau ne se veut pas exhaustif). La distribution de ces dernières varie également dans la population pédiatrique selon l'âge de l'enfant. Chez les nouveau-nés, les infections virales sont prépondérantes. Il s'agit principalement des infections congénitales ou périnatales par le cytomégalovirus, l'Herpes simplex type 1 et 2, le virus varicella-zoster, les entérovirus (Escherichia coli et Coxsackie B)[13]. Alors que dans la première année de vie, les atteintes métaboliques prédominent.

Tableau 1 : Étiologies des hépatites fulminantes pédiatriques* [6, 14]

Virales :		
• Hépatite	A, B, C, D, E, B + D	
• Autres	Herpes Simplex 1 et 2	Varicella-zoster
	Epstein-Barr	Parvovirus B19
	Cytomégalovirus	Escherichia coli
	Adénovirus	Coxsackie B

Toxiques :		
• Médicamenteux	Acétaminophène	Acide valproïque
	Halothane	
• Autres	Amanite phalloïde	Tétrachlorure de carbone

Métaboliques :	Maladie de Wilson	Hémochromatose
	Galactosémie	Défaut β -oxydation des acides gras
	Tyrosinémie	Déficit du transport mitochondrial des électrons
	Intolérance au fructose	Maladie Niemann-Pick type C

Auto-immunes :	Auto-immune type 1 et 2	Hépatite à cellules géantes
----------------	-------------------------	-----------------------------

Ischémiques :	Syndrome Budd-Chiarri	Choc hyperthermique
	Insuffisance cardiaque aiguë	Cardiomyopathie

Infiltratives:	Leucémie/ Lymphome	Lymphohistiocytose Hémophagocytaire
----------------	--------------------	--

* Bansal, S. and A. Dhawan, *Acute liver failure*. Indian J Pediatr, 2006. **73**(10): p. 931-4

Nelson, W.E., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. 2000, Philadelphia; Montreal: W.B. Saunders Co. xlvii, 2414, [8] de pl.

De par leur diversité et leur nature, il existe une grande variation de l'incidence de chacune des étiologies pédiatriques à travers les différents pays du monde. Dans les pays sous développés, le virus de l'hépatite A représente la vaste majorité des cas. En Argentine, jusqu'à 60% des hépatites fulminantes sont attribuables au virus de l'hépatite A [15]. Pour l'Asie, ce même virus en est responsable pour 26% en Turquie[16] et 54% en Inde[17]. Alors qu'aux États-Unis, il ne représente que 0,7% de tous les cas[18]. La distribution des étiologies varie également entre les pays développés. Les hépatites virales prédominent en France, alors que ce sont les causes métaboliques en Angleterre[19]. La prévalence de chacune des étiologies au Canada n'est pas encore évaluée.

Pathogenèse

Les raisons conduisant au développement soudain d'une insuffisance hépatique aiguë, souvent mortelle, demeurent obscures. Plusieurs hypothèses sont avancées. Il pourrait s'agir de difficultés de régénération hépatique ou d'anomalies de perfusion hépatique. Une diminution de fonction du système réticulo-endothélial hépatique pourrait également en être la cause[14]. En regard des hépatites virales, moins de 1% des infections auront une évolution fulminante. Les marqueurs déterminants sont probablement les caractéristiques de l'hôte, la quantité de l'inoculum et la virulence[1]. Une mutation du virus de l'hépatite B, par l'insertion d'un codon, augmenterait le risque d'évolution fulminante. Il en serait de même lorsque celle-ci serait associée au virus de l'hépatite D[1, 14].

Évolution Clinique

L'évolution d'une hépatite fulminante peut varier beaucoup d'un enfant à l'autre. La présentation clinique initiale inclut généralement un ictère progressif (71%), suivi de nausées et vomissements accompagnés d'anorexie et de douleurs abdominales. Ces symptômes apparaissent soudainement chez un enfant en bonne santé[14, 19]. Les signes d'hépatomégalie (54%), de splénomégalie (20%) et d'ascite (10%) apparaissent plus tardivement[19]. Par la suite, une insuffisance multi-systémique s'installera dans une séquence chronologique indéterminée. Il s'agit

d'une coagulopathie sévère associée à une diathèse hémorragique, une encéphalopathie hépatique d'apparition et d'évolution variable, une insuffisance rénale aiguë, des anomalies métaboliques telles que l'hypoglycémie, des changements hémodynamiques importants et de sepsis. Il est important, dans l'évaluation du patient, de viser à déterminer l'étiologie de l'insuffisance hépatique et de déterminer la sévérité de l'atteinte pour envisager un transfert rapide dans un centre spécialisé. Il est également primordial d'anticiper et de prévenir les complications associées[6].

I. Coagulopathie

Les anomalies de la coagulation sévères observées dans l'hépatite fulminante sont, en partie seulement, associées à l'incapacité du foie à synthétiser les facteurs de la coagulation. La baisse des facteurs II, V, VII, IX et X explique l'augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée. La mesure du RNI est la plus utilisée pour suivre l'évolution du patient. Le décompte plaquettaire est diminué souvent sous les 100 000 par mm^3 . De plus, la fonction des plaquettes est altérée. Une diathèse hémorragique peut en résulter. Le phénomène de coagulation intra vasculaire disséminée n'est habituellement pas associé à l'hépatite fulminante. Des hémorragies gastro-intestinales surviennent fréquemment et peuvent être corrélées avec un niveau de plaquettes inférieur à 50 000 par mm^3 [1]. Les autres sites les plus sujets à présenter des hémorragies sont le nasopharynx, les poumons et le rétro péritoine[6]. La reconnaissance d'un enfant présentant une coagulopathie d'origine hépatique est l'élément clé, car il peut en mourir rapidement et nécessite des soins appropriés.

II. Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie est un point majeur des hépatites fulminantes pédiatriques. Il est très difficile de bien l'évaluer chez un enfant. Sa présence est variable ainsi que sa progression. La valeur pronostique rattachée à sa progression est également indéterminée.

La pathophysiologie demeure incomprise chez les enfants. Elle pourrait être associée à une augmentation de plusieurs composantes sanguines ayant un impact

direct et indirect au niveau du parenchyme cérébral. Il s'agit de l'ammoniac et de substances s'apparentant aux benzodiazépines. Cette accumulation serait secondaire à la diminution de la clairance hépatique de ces substances. Par ailleurs, l'activité inhibitrice des récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique serait augmentée[14]. L'œdème cérébral est la complication la plus sérieuse de l'hépatite fulminante. Il en résulte l'augmentation rapide du contenu en eau du cerveau secondaire à une perte d'intégrité de la membrane cellulaire et de l'altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Il s'ensuit une augmentation de la pression intracrânienne et une diminution de la perfusion cérébrale qui peut mener à l'herniation cérébrale et à la mort. Les symptômes d'élévation de pression intracrânienne sont l'hypertension artérielle, la bradycardie réflexe et une respiration irrégulière. Ils apparaissent tardivement. Ils sont donc de peu d'utilité pour le suivi de la pression intracrânienne d'un patient. L'image à la tomодensitométrie ne démontre pas une information valide pour le suivi de l'œdème cérébral. Cependant, la mesure de la pression intracrânienne par transducteur offre une façon précise de suivre les changements de pression[1].

La difficulté de l'évaluation clinique de l'encéphalopathie chez l'enfant a mené à l'élaboration d'une échelle de sévérité clinique différente de celle utilisée dans la population adulte. Elle comporte également quatre grades. Le grade I se définit par un ralentissement mental, une altération du cycle éveil-sommeil et de l'atteinte de l'affect. Des étourdissements, une désorientation et de la confusion caractérisent le grade II. Le grade III est représenté par une stupeur, une somnolence constante tout en demeurant éveillable, une hyperréflexie et un enfant ne répondant pas aux commandes verbales. Finalement, dans le grade IV, l'enfant est dans un coma profond ne répondant pas aux stimuli[20].

III. Insuffisance Rénale

Environ 10 à 15% des hépatites fulminantes présenteront une insuffisance rénale au cours de leur évolution[6]. Il s'agit d'une insuffisance mixte : pré-rénale et rénale. L'atteinte pré-rénale est secondaire à la difficulté de maintenir un volume

circulant adéquat, car la perméabilité capillaire est augmentée et la résistance vasculaire diminuée. La composante rénale se développe par toxicité directe sur le rein. Il s'agit du syndrome hépato-rénal. Il est défini par l'absence d'une pathologie identifiable, autre que la présence d'une insuffisance hépatique terminale, qui cause le développement d'une insuffisance rénale sévère. Le syndrome hépato-rénal est probablement dans ce contexte le résultat des changements hémodynamiques associées aux hépatites fulminantes. Ce syndrome se subdivise en deux types. Les patients présentant le type 1 démontrent une détérioration rapide de la fonction rénale en doublant la valeur initiale de créatinine en moins de deux semaines. Ces-derniers présentent une mortalité de 90% à 90 jours[21]. Les patients avec le syndrome hépato-rénal de type II ont une détérioration plus lente et un meilleur pronostic. Peu importe le type de l'insuffisance hépato-rénale, les patients évoluent vers des besoins en hémodialyse. Il est ainsi primordial de bien évaluer et suivre le niveau du volume circulant. L'insuffisance rénale dans le contexte du syndrome hépato-rénal peut être réversible avec une transplantation hépatique. Cependant, selon la durée du syndrome, la normalisation de la fonction rénale est imprévisible.

IV. Anomalies Métaboliques

L'insuffisance hépatique sévère entraîne plusieurs perturbations du métabolisme. La principale est l'hypoglycémie présente dans 40% des hépatites fulminantes[6]. Elle est causée par une déficience de la gluconéogenèse hépatique et par une captation hépatique inadéquate de l'insuline. L'hypoglycémie peut altérer la fonction mentale dans sa symptomatologie[1].

D'autres anomalies peuvent se présenter. Il s'agit d'hypokaliémie sévère résultant principalement d'une alcalose respiratoire d'origine neurologique centrale. L'hyponatrémie et l'hypophosphatémie peuvent être également présents. Toutes ces perturbations peuvent entraîner des arythmies cardiaques[1].

V. *Changements de l'Hémodynamie*

Ces changements sont caractérisés par une circulation hyper dynamique avec une résistance vasculaire diminuée et une augmentation du débit cardiaque. L'hypotension domine souvent le tableau. L'évaluation invasive des paramètres hémodynamiques s'avère un point important dans le suivi de ces patients[6].

VI. *Septicémie*

Les surinfections bactériennes et fongiques sont fréquentes dans les hépatites fulminantes. Les patients démontrent une atteinte de l'activité de l'opsonisation et des leucocytes, ainsi qu'une altération de l'immunité cellulaire et humorale. Environ 80% des patients auront une hémoculture positive au cours de leur maladie[1]. Les bactéries à gram positif dominant le tableau avec 82% des infections et les fungi avec 34%[3]. La présence d'autant de bactéries à gram positif suggère une porte d'entrée principale des infections par un bris cutané et non une translocation intestinale. Environ 60% des décès pour les hépatites fulminantes sont secondaires à la présence d'un sepsis.

Selon l'évolution clinique de chacun des enfants atteints, l'insuffisance de chacun des systèmes précédemment mentionnés progressera à différents niveaux. La mortalité associée à l'hépatite fulminante, si aucun traitement spécifique n'est entrepris, se situait entre 70 et 80% dans les années 90[22, 23]. Cependant avec l'avancement des soins intensifs, la mortalité se situerait plutôt aux environs de 60% en 2005[20]. Les décès sont souvent secondaires à un sepsis généralisé ou à des complications neurologiques. Une proportion d'enfants survivra à leur hépatite fulminante et aura un rétablissement spontané sans avoir eu un traitement spécifique, autre qu'un support médical intensif. Dans la majorité de ces cas, aucune séquelle hépatique ou neurologique ne persistera. Un taux de rétablissement spontané (79%) a été observé plus fréquemment chez les enfants ne présentant pas d'encéphalopathie. Par contre, pour les enfants atteints d'encéphalopathie de grade III et IV le taux chute à 33% et 22% respectivement[5]. Il reste ainsi une portion d'enfants porteurs d'encéphalopathie sévère qui a une chance de guérir spontanément.

Traitements

Le but premier pour le traitement des hépatites fulminantes est d'offrir un bon support médical jusqu'à ce que l'enfant se rétablisse spontanément. Pour ce faire, il est important d'anticiper les complications possibles. Le traitement de support s'effectue dans un environnement calme et de préférence dans un centre spécialisé. L'enfant doit être transféré dans une unité de soins intensifs dès que son état le demande. Il est préférable d'éviter la sédation de ces patients pour pouvoir évaluer leur statut mental. Le contrôle de leurs voies respiratoires doit être effectué si l'état mental se détériore ou si des signes d'hypoxie se présentent. De façon générale, une réanimation liquidienne adéquate, un contrôle de la glycémie serré, une protection gastrique et une antibioprophylaxie sont la base du support médical. La coagulopathie n'est habituellement pas corrigée, sauf si un geste technique est envisagé[6].

Le seul traitement définitif connu à ce jour est la transplantation hépatique. Il s'agit d'un traitement très agressif, comportant plusieurs complications potentielles importantes. De plus, la disponibilité limitée des organes rend ce traitement difficile d'accès. Plusieurs traitements alternatifs furent évalués et d'autres demeurent en cours de recherche. Aucun d'entre eux ne s'est révélé jusqu'à maintenant efficace. Des traitements tels que les corticostéroïdes et la plasmaphérèse se sont démontrés inefficaces[14]. Des thérapies de support hépatiques n'ont pas réussi à améliorer la survie. Des foies bio-artificiels avec des hépatocytes en circuit extracorporel ont réussi à augmenter le temps de maintien en vie des enfants atteints, sans en changer leur survie[21]. Les xénogreffes continuent d'avoir de trop haut taux de rejet[7]. Ainsi, seulement la transplantation hépatique demeure le traitement définitif d'une hépatite fulminante.

Transplantation Hépatique

En 1963, Dr Thomas E. Starzl effectue la première transplantation hépatique chez l'humain. Quelques années plus tard à Denver au Colorado, il effectuera la première transplantation hépatique réussie, chez un enfant pour un hépatoblastome, qui survivra plus d'une année[24]. La technique chirurgicale fut améliorée dans les années suivantes. Par contre, les problèmes d'immunité et de tolérance envers l'organe transplanté furent une barrière à la progression et à l'utilisation plus répandue de la procédure. Par la suite, la FDA (Food and Drug Administration) approuva en 1983 la cyclosporine, un nouvel immunosuppresseur qui était à l'étude depuis quelques années par le Dr Thomas E. Starzl. Ce nouveau médicament révolutionna le monde de la transplantation. Plusieurs centres à travers le monde débutèrent par la suite des programmes de transplantation. Un autre moment clé, dans l'histoire de la transplantation, fut l'arrivée en 1994 du tacrolimus. Il s'agit d'un second immunosuppresseur développé également par l'équipe du Dr Thomas E. Starzl qui permet de faciliter le sevrage des corticostéroïdes à un an[25]. Par la suite de nouvelles techniques de transplantation hépatique, comme le foie réduit et le donneur vivant, basés sur la segmentation du foie ont permis de balancer le manque d'organes pédiatriques. Avec tous ces développements, au Canada en 2005 (dernières données disponibles), il y a eu 51 transplantations hépatiques chez des enfants, dont six au Québec[26].

Indications

La transplantation hépatique est la procédure de choix pour plusieurs maladies qui ont pour résultat une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. Entre 11% et 13% des transplantations hépatiques sont effectuées pour des insuffisances aiguës[22, 27]. L'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques est l'indication la plus fréquente pour les transplantations hépatiques dans la population pédiatrique. Elle est suivie par les maladies métaboliques et les cirrhoses[24, 28]. La distribution des indications les plus fréquentes est présentée au tableau 2, ainsi que celle retrouvée dans notre population à l'étude à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal au tableau 3.

Tableau 2 : Distribution (%) des indications de transplantation hépatique en pédiatrie* [28]

Atrésie des voies biliaires	58%
Maladies métaboliques	11%
Cholestase	9%
Auto-immune	4%
Hépatite virale	2%
Autres	16%

*Townsend, C.M., D.C. Sabiston, and F. Christopher, *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 17th ed. 2004, Philadelphia: Saunders. xxv, p723.

Tableau 3 : Distribution (%) des indications de transplantation hépatique à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal depuis le début du programme de transplantation en 1985

Atrésie des voies biliaires	31%
Maladies métaboliques	31%
<ul style="list-style-type: none"> • Tyrosinémie 	18%
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose kystique du pancréas 	3%
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose amérindienne 	5%
Cholestase	7%
Auto-immune	4%
Hépatite virale	2%
Autres	25%
<ul style="list-style-type: none"> • Reprise de transplantation 	11%
<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite fulminante Indéterminée 	4%

Selon chaque pays, un programme d'allocation des organes permet la distribution des ressources limitées aux patients en attente. Ces programmes font des listes qui classent les receveurs potentiels selon la gravité de leur maladie et leur

temps d'attente depuis leur inscription sur la liste. Par exemple, au Québec c'est Québec-Transplant qui coordonne le don d'organe.

Beaucoup de critères d'exclusion existaient lors de l'implantation de la transplantation hépatique. Tranquillement, plusieurs d'entre eux sont devenus des contre-indications relatives. Aucun critère spécifique d'exclusion n'est formellement établi pour la transplantation hépatique, mais il est généralement accepté que la présence d'une septicémie active ou la découverte d'une néoplasie extra-hépatique doivent être considérées comme des contre-indications absolues[28]. Par ailleurs, les maladies systémiques résultant en une insuffisance hépatique terminale ne sont pas des indications de transplantations hépatiques. Dans ce groupe de maladies, il est question, par exemple, des pathologies mitochondriales avec atteinte neurologique, de la maladie de Niemann-Pick type C et de la lymphohistiocytose hémophagocytaire [3]. Ces maladies ne seraient pas guéries par la transplantation. Dans le contexte d'hépatites fulminantes, plusieurs contre-indications relatives furent avancées. Entre autre, la présence de dommages neurologiques irréversibles est décrite[29]. Pour arriver à définir ces dommages irréversibles, certains auteurs les décrivent par une encéphalopathie de grade IV avec présence d'œdème cérébral accompagné d'une ou plusieurs des comorbidités suivantes : septicémie, hémorragie cérébrale ou pulmonaire, syndrome hépato-rénale ou insuffisance multi systémique[30].

Techniques

Depuis la première transplantation hépatique sur le chien, les techniques chirurgicales ont évolué. Il existe plusieurs procédures pour transplanter un foie chez un enfant. Il y a la transplantation orthotopique cadavérique de taille et de groupe sanguin apparentés[31]. La rareté des donneurs cadavériques d'âge pédiatrique a demandé de développer de nouvelles techniques. D'un donneur cadavérique adulte, le foie prélevé peut être réduit à un foie de volume adéquat pour le receveur pédiatrique, en effectuant des hépatectomies partielles. Les segments les plus souvent utilisés sont respectivement le lobe droit (hépatectomie gauche), le lobe gauche (hépatectomie droite) et le segment latéral gauche (hépatectomie droite élargie). Le foie peut

également être divisé en deux parties pour permettre la transplantation chez deux receveurs : le lobe droit chez un receveur plus grand, habituellement un adulte, et le segment latéral gauche chez un enfant. La division peut être faite in vivo, pendant le prélèvement de l'organe, ou ex vivo[32]. Un ratio de la taille du greffon par rapport à la taille du receveur a été étudié. Pour de résultats optimaux, le ratio devrait être entre 1% à 6%[22, 28, 33].

Les donneurs cadavériques, autant les adultes que les enfants, demeurent une ressource limitée. Pour cette raison, la technique de prélèvement d'un greffon hépatique chez un donneur vivant fut développée. Le segment latéral gauche est habituellement utilisé pour les enfants. Les résultats sont comparables aux transplantations de donneurs cadavériques[34]; ils sont légèrement supérieurs, car la transplantation s'effectue plus précocement. Par contre, les risques de décès pour le donneur sont non négligeables, d'où certaines considérations éthiques.[32]

Dans le contexte d'hépatites fulminantes, la transplantation orthotopique auxiliaire hépatique partielle fut étudiée. Il s'agit d'utiliser un greffon hépatique, comme un segment latéral gauche. Ensuite, le greffon est transplanté de façon orthotopique tout en préservant le foie natif[6, 33]. Cette procédure vise à permettre au foie natif de se régénérer. Par la suite, une atrophie du greffon sera observée ou le greffon sera excisé. Cependant, cette procédure n'a pas encore été démontrée efficace. Souvent, le foie natif est atteint de façon trop importante et la fonction hépatique ne peut pas être supportée par le greffon trop petit[33]. La taille du greffon est également limitée par l'espace disponible dans l'abdomen en présence du foie natif malade.

Complications

La transplantation hépatique demeure une procédure d'envergure comportant des risques importants. Ainsi, la survie après une transplantation hépatique pédiatrique peut être compromise par plusieurs complications. Celles-ci se concentrent particulièrement durant le premier mois de la période post-opératoire. Les

complications peuvent être divisées en deux classes : chirurgicales et médicales. Au niveau chirurgical, un non fonctionnement hépatique peut se développer dès la reperfusion dans 2% à 5% des cas. Dans ce contexte, il n'y a pas de reprise de la fonction hépatique et une seconde transplantation d'urgence est nécessaire[28]. La coagulopathie pré-transplantation ou des retards dans la reprise de la fonction hépatique du greffon ou des saignements chirurgicaux peuvent entraîner des hémorragies intra-abdominales. Une exploration chirurgicale de l'abdomen s'avère parfois nécessaire. De plus, les thromboses vasculaires sont des complications très redoutées. Elles sont plus fréquentes dans la population pédiatrique (10%), car le calibre des vaisseaux est plus petit[31]. Depuis quelques années, avec l'amélioration des techniques chirurgicales et l'utilisation précoce des examens Doppler, les thromboses vasculaires sont découvertes plus tôt et ainsi, le flux vasculaire peut être restauré rapidement avant la détérioration complète du greffon[24]. Finalement, une fuite biliaire peut se produire suite à la reconstruction des voies biliaires. Environ 20% des transplantations hépatiques présenteront des complications attribuables aux voies biliaires.[31]. Si cette fuite est mise en évidence rapidement, une intervention chirurgicale pourra la corriger.

Sur le plan médical, les infections représentent la complication la plus importante. Elles sont la première cause de décès pour la période post-opératoire et touchent 70% des patients[31]. Les bactéries à gram positif et les mycoses demeurent les agents infectieux prédominants, comme c'était le cas dans la période préopératoire. Les souches multi-résistantes sont de plus en plus fréquentes avec l'utilisation d'antibiotiques à larges spectres très répandue[24, 28].

Immunosuppression

L'immunosuppression est la base de tout transfert d'organe d'un individu à un autre. Les allogreffes hépatiques possèdent une immunogénéité relativement faible. Le foie a également une particularité unique à se régénérer. Ces propriétés combinées favorisent le succès à long terme des greffons hépatiques. Ainsi, l'appariement pour le groupe sanguin entre le donneur et le receveur augmente les chances de réussite,

alors que l'appariement pour les antigènes des leucocytes humains (HLA) n'est pas nécessaire[28]. Cependant, certaines études mentionnent que l'appariement pour les HLA aurait un impact favorable à long terme. [35]

Le régime médicamenteux habituellement utilisé est composé d'un inhibiteur de la calcineurine et de corticostéroïdes. Les inhibiteurs de la calcineurine sont des immunosuppresseurs dirigés contre les lymphocytes T. Ils comprennent entre autres la cyclosporine et le tacrolimus. Ces deux médicaments ont révolutionné tous deux le monde de la transplantation en permettant de diminuer l'usage de corticostéroïdes. Le sevrage des corticostéroïdes peut habituellement se faire sur une période de trois à six mois après la chirurgie[28].

Les immunosuppresseurs permettent la survie du greffon. Cependant, malgré leur utilisation, des épisodes de rejet peuvent se produire. Les rejets sont habituellement divisés en deux groupes : aigus et chroniques. Le rejet aigu est probablement entraîné par les lymphocytes T. Il se présente dans les six premiers mois, et le plus souvent dans les dix jours suivant la chirurgie. La présentation clinique en est variable et le diagnostic est posé par la biopsie hépatique. Le traitement comporte de hautes doses de corticostéroïdes. Parfois, des anticorps monoclonaux ou polyclonaux plus puissants contre les antigènes des lymphocytes T sont utilisés lorsque le traitement initial est réfractaire aux corticostéroïdes. Ainsi, environ 90% des épisodes de rejet aigu peuvent être contrôlés[28]. Les épisodes de rejets aigus réfractaires seraient plus fréquents chez des patients ayant eu une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante. Environ 0,8% des patients ayant eu une hépatopathie chronique développeraient un épisode de rejet aigu, alors que ce serait le cas pour 18% de ceux ayant eu une hépatite fulminante[33]. De plus, les rejets aigus réfractaires seraient plus fréquents pour les greffons de donneurs vivants[34]. Pour sa part, le rejet chronique se présente plusieurs mois à plusieurs années après la transplantation. Une diminution de la fonction hépatique progressive s'installe. La biopsie prouve le diagnostic. Peu de moyens thérapeutiques sont disponibles et une seconde transplantation est souvent nécessaire[28].

Les immunosuppresseurs apportent, également, une série d'effets secondaires. De plus, le besoin en immunosuppresseurs de l'enfant est plus grand que celui de l'adulte[25]. Chez les enfants, un retard de croissance entraîné par l'utilisation de hautes doses de corticostéroïdes est inquiétant. Depuis le raffinement des immunosuppresseurs, les corticostéroïdes peuvent être sevrés rapidement et l'enfant peut maintenant rattraper sa taille normale dans la deuxième année suivant la transplantation[24]. L'utilisation de la cyclosporine et du tacrolimus n'est pas sans effets secondaires importants. Ces deux médicaments ont le potentiel de causer de l'hypertension artérielle, hyperlipidémie, ostéoporose et des néphropathies. À long terme, 10% des utilisateurs auront recours à une médication anti-hypertensive[24]. Les immunosuppresseurs causent plusieurs autres effets secondaires, il est donc important de diminuer au minimum leur utilisation.

L'état constant d'immunosuppression, des sujets transplantés, induit le développement de néoplasies. Il existe quelques évidences qu'une infection primaire par le virus Epstein-Barr sous une immunosuppression élevée joue un rôle important. De plus, l'utilisation de certains anticorps monoclonaux ou polyclonaux cytotoxiques est importante dans l'apparition de maladies lymphoprolifératives. Dans la population pédiatrique transplantée, les tumeurs les plus fréquentes sont les lymphomes de Hodgkin[24] et sont une cause de décès tardifs[36].

Résultats

La survie à une transplantation hépatique a beaucoup augmenté avec l'amélioration des techniques chirurgicales et le perfectionnement des traitements dispensés sur les unités de soins intensifs[18]. Les transplantations pour insuffisance hépatique chronique démontrent des survies supérieures à 90% à un an[18, 25]. Cependant, les transplantations effectuées dans un contexte aigu ont des survies entre 65% et 75%[20, 37]. Les décès secondaires aux transplantations hépatiques surviennent à 75% dans les deux premières années[38]. Ces décès sont principalement secondaires à des infections et des rejets chroniques[38]. Pour les

hépatites aiguës, il faut ajouter les complications neurologiques comme cause majeure de décès précoce. Certains enfants peuvent récupérer complètement d'une encéphalopathie grade IV, sans aucune séquelle neurologique après la transplantation[39]. Cependant, d'autres seront moins chanceux et décèderont suite à l'œdème cérébral ou à d'autres détériorations neurologiques[19, 40].

Chapitre II : Revue de Littérature

Critères Pronostiques Étudiés des Hépatites Fulminantes

L'évolution clinique d'une hépatite fulminante est variable. La personne atteinte a de fortes probabilités d'en mourir si rien n'est entrepris, mais il existe une certaine probabilité qu'elle s'en remette de façon spontanée, sans traitement spécifique. L'existence de cette faible probabilité est très importante. Il existe actuellement un seul traitement efficace définitif. Il s'agit de la transplantation hépatique. Cette procédure est complexe et non exempte de complications importantes. Ainsi, si des marqueurs pouvaient déterminer l'évolution favorable ou défavorable de chaque personne atteinte, l'indication de la transplantation hépatique en serait facilitée et ses complications minimisées. La mise en évidence de tels marqueurs n'est pas facile, puisque la maladie est très peu prévalente. Plusieurs auteurs ont tenté de découvrir des indices qui pourraient prédire l'évolution d'une personne atteinte d'une hépatite fulminante. Ce qui suit rapporte la description de ce qui a été étudié pour tenter d'élaborer de tels marqueurs tant dans les populations adultes que pédiatriques.

Population Adulte

Le pionnier dans cette quête de marqueurs pronostiques est JG O'Grady de King's College School of Medicine à Londres[41]. En 1989, il posa les bases de l'évaluation des adultes atteints d'une hépatite fulminante. Il étudia 588 patients entre 1973 et 1985. Suite à des analyses uni variées et multi variées, il décrivit des critères pour les hépatites fulminantes. Il les énonça pour deux groupes d'étiologie différente: les intoxications à l'acétaminophène et les autres non secondaires à l'acétaminophène. (Tableau 4 et 5) Suite à une seconde analyse sur 175 patients entre 1986 et 1987, ces critères menèrent à l'élaboration de modèles pour la sélection des patients aptes à recevoir une transplantation hépatique.

Tableau 4 : Critères de mauvais pronostic pour les hépatites secondaires aux intoxications par l'acétaminophène *[41]

pH	< 7,3
PT	> 100 secondes
Créatinine	> 300 µmol/L

Tableau 5 : Critères de mauvais pronostic pour les hépatites non secondaires aux intoxications par l'acétaminophène *[41]

	Trois des critères suivants :
Âge	< 11 ans ou > 40 ans
Étiologie	virale, halothane ou toxique
Ictère	> 7 jours avant l'apparition de l'encéphalopathie
Bilirubine	> 300 µmol/L (totale)
PT	> 50 secondes

* O'Grady, J.G., et al., *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology, 1989. 97(2): p. 439-45

Les critères des hépatites non secondaires à l'acétaminophène furent révisés par la suite. Il ajouta qu'un PT supérieur à 100 secondes ou un RNI supérieur à 6,5 était suffisant comme marqueurs seuls[42]. Ces critères sont encore utilisés de nos jours pour aider à la sélection des candidats à une transplantation hépatique.

À Clichy, une autre série de critères furent énoncés. (Tableau 6) Ces critères furent ensuite comparés à ceux de Londres. Ils déterminèrent que la valeur prédictive positive des critères de Londres et de Clichy, 48 heures avant le décès, était de 0,89 pour chacun. Cependant, la valeur prédictive négative était de 0,47 pour ceux de Londres et 0,36 pour ceux de Clichy[42]. Donc, il serait difficile d'identifier avec ces critères un groupe à faible risque de mortalité.

Tableau 6: Critères de Clichy*[42]

Hépatite virale
Encéphalopathie : coma ou confusion
Facteur V sérique :
<ul style="list-style-type: none"> • < 20% pour < 30 ans • < 30% pour ≥ 30 ans

* Pauwels, A., et al., *Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria*. J Hepatol, 1993. 17(1): p. 124-7.

La recherche de marqueurs pronostiques se poursuit ensuite au Japon. En 1997, une équipe d'Osaka étudia la relation possible entre l'imagerie et l'évolution des hépatites fulminantes[43]. Dans une étude rétrospective de treize patients, ils soulevèrent la possibilité d'une corrélation entre un mauvais pronostic et un ratio supérieur à 0,16 du volume de la rate par rapport à celui du foie à la tomographie. Malheureusement, aucune autre étude n'a repris ces résultats pour les valider.

Toujours en Asie, en 1998, Dhiman et ses collègues révisèrent 204 cas d'hépatites fulminantes[44]. Leur population comportait 91% d'hépatites virales. Ils conclurent après une analyse multivariée que les facteurs ayant une influence négative sur l'évolution des patients étaient une pression intracrânienne élevée ($p < 0,001$) ou un PT supérieur à 100 secondes à l'admission ($p < 0,05$), un âge supérieur à 50 ans ($p < 0,02$) et l'apparition d'une encéphalopathie plus de sept jours suivant le début de l'ictère ($p < 0,02$).

De nouvelles avenues furent explorées à Pittsburgh en 2000[45]. Une étude rétrospective, portant sur 177 patients ayant eu une hépatite fulminante, se pencha sur la valeur pronostique de la tomographie abdominale et de la biopsie hépatique. Elle avança la conclusion qu'un volume hépatique inférieur à un litre à la tomographie et qu'une absence de régénération à la biopsie hépatique avec plus de 50% de nécrose étaient porteurs d'un mauvais pronostic. Cependant, cette conclusion fut basée sur des tendances observées, car cette étude n'obtint aucun résultat statistiquement significatif.

Par la suite, l'Université de Stanford révisa 26 patients ayant été évalués pour une transplantation hépatique dans le contexte d'une hépatite fulminante[27]. Ils conclurent que l'évaluation clinique de l'encéphalopathie n'influait pas l'évolution de l'hépatite. Cependant, s'il y avait de l'œdème à la tomographie cérébrale entraînant une compression ou un rétrécissement des ventricules, une hypodensité du thalamus, ou un engagement cérébral, les risques de décès étaient

deux fois plus élevés. De plus, la nécessité de l'utilisation de la ventilation mécanique ou de l'hémofiltration veino-veineuse en continue assombrissait le pronostic. Encore une fois, ce ne sont que des tendances observées.

La recherche de critères pronostiques se poursuit avec l'imagerie médicale. En 2004 au Japon, Tanaka et ses collègues évaluèrent l'utilité du Doppler artériel[46]. Avec une étude rétrospective de 72 patients, ils tentèrent de prédire la possibilité qu'une hépatite virale aiguë se transforme en hépatite fulminante. Ils conclurent qu'un index de résistance, au niveau de l'artère hépatique, supérieur à 74% indiquait la présence d'une hépatite fulminante avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 94%. Leur conclusion semble logique, puisque le foie nécessite un apport en oxygène augmenté pour favoriser sa régénération. Ainsi, si la résistance est élevée au niveau de l'artère, la consommation hépatique en oxygène chutera et la régénération sera difficile.

Plus récemment, en 2006 aux États-Unis, le groupe de l'ALFSG étudia les 26 patients ayant eu le virus de l'hépatite A sous la forme fulminante de leur banque de données[4]. Suite à une analyse uni variée et multivariée, le groupe conclut qu'une créatinine sérique supérieure à 176 $\mu\text{mol/L}$, qu'un niveau d'alanine aminotransférase inférieur à 2 600 IU/ml et que l'utilisation de la ventilation mécanique ou de vasopresseurs étaient de bons critères pronostiques. Ils élaborèrent un score avec ces quatre facteurs qu'ils jugèrent un excellent modèle prédictif de l'indication de transplantation hépatique. Selon la présence de un à quatre des facteurs précédemment mentionnés la valeur prédictive positive variait entre 65% pour un facteur présent et 100% en présence de quatre facteurs.

Donc, pour la population adulte, les critères pronostiques les plus utilisés de nos jours sont ceux émis par O'Grady en 1989[41]. Par la suite, la recherche s'est poursuivie à travers le monde, car la valeur prédictive négative de ces critères est faible[42]. Cependant, aucun autre critère ne s'est imposé. L'imagerie hépatique, avec le volume hépatique et la résistance de l'artère hépatique, et l'imagerie cérébrale

furent étudiées. Dans certaines études, ce sont les paramètres de la coagulopathie et l'encéphalopathie qui semblaient les plus prédictifs, alors que dans d'autres études, ces critères ne s'avérèrent pas jouer de rôles importants. Tous ces critères étudiés sont un point de départ pour l'étude de marqueurs pronostiques dans la population pédiatrique. Ces critères ne peuvent être appliqués de façon identique à cette population, car l'évolution et les étiologies de leurs hépatites fulminantes diffèrent de celles de la population adulte. Des études doivent être entreprises pour valider des critères en pédiatrie.

Population Pédiatrique

Dès 1980, Psacharopoulos étudia des critères pronostiques chez les enfants au King's College School of Medicine à Londres [47]. Dans une étude rétrospective sur 31 enfants, il énonça des critères qui ressemblent à ceux que O'Grady établira en 1989[41]. Il définit, en se basant sur des tendances observées, le grade de l'encéphalopathie, un PT supérieur à 90 secondes, des hémorragies digestives et l'insuffisance rénale comme indices de mauvais pronostic.

Les critères énoncés par O'Grady[41] pour les hépatites fulminantes secondaires à une intoxication à l'acétaminophène furent également utilisés pour la population pédiatrique dans leur intégralité[3].

Plus tard en 1996, l'équipe du King's College School of Medicine à Londres énoncèrent deux critères plus sensibles, soit un RNI supérieur à quatre (sensibilité de 86%) et un âge inférieur à deux ans[9]. La notion d'encéphalopathie venait d'être écartée. Cependant, elle fut rapidement de retour avec l'étude de Rivera-Penera en 1997[30]. En étudiant de façon rétrospective 66 enfants atteints d'hépatite fulminante, ils trouvèrent qu'une encéphalopathie de grade II ou plus s'installant tardivement dans l'évolution de l'enfant ou une encéphalopathie se détériorant jusqu'à un grade IV était un signe de mauvais pronostic. De plus, ils identifèrent également comme critères: un temps prolongé avant le transfert de l'enfant dans un centre spécialisé, de l'œdème cérébral à l'imagerie, de l'ascite, une élévation de la bilirubine totale sérique

supérieure à 460 $\mu\text{mol/L}$, une diminution des transaminases et un PT qui demeure élevé malgré l'utilisation de transfusions de plasmas frais congelés. Contrairement à leurs prédécesseurs, ils ne trouvèrent aucun lien entre le sexe, l'âge ou la race et l'évolution de l'hépatite. Tous les facteurs mentionnés dans cette étude furent trouvés significatifs seulement par une analyse uni variée. Une seconde étude identifia l'encéphalopathie comme critère pronostique. En 1998, une petite étude rétrospective sur 17 enfants à Philadelphie[48] décrivit que le facteur le plus important de l'évolution était l'atteinte neurologique.

De nouveau l'encéphalopathie fut écartée du tableau en 2004. Tout d'abord, une première étude rétrospective sur 31 enfants de Taiwan démontra à l'analyse multivariée que seul le niveau d'ammoniac supérieur à 200 $\mu\text{mol/L}$ était significatif[49]. Ensuite, une seconde étude du King's College School of Medicine à Londres écarta l'encéphalopathie[3]. L'analyse multivariée rétrospective de 44 patients démontra à nouveau les deux facteurs trouvés lors de leur première étude en 1996[9], soit un RNI supérieur à quatre et un âge inférieur à deux ans. De plus, l'analyse ajouta deux critères : un niveau sérique supérieur à 235 $\mu\text{mol/L}$ de bilirubine totale et à $9 \times 10^9/\text{L}$ de leucocytes.

En 2004, l'organisme américain United Network for Organ Sharing (UNOS) définit le statut 1a par la présence de l'un des trois critères suivants : ventilation mécanique, hémofiltration veino-veineuse continue et un RNI supérieur à 2,5[50]. Le statut 1a représente les enfants atteints d'une hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique d'urgence.

Liu et ses collègues en 2005 à Denver, poursuivirent avec l'absence d'encéphalopathie dans leurs critères[20]. Ils établirent un score prédictif de mortalité basé sur la sévérité de la coagulopathie (PT ou RNI) et sur les niveaux sériques maximaux de bilirubine totale et d'ammoniac. Ils mentionnèrent une sensibilité et spécificité très élevées pour leur score, sans toutefois l'énoncer clairement. Une validation du score est cours.

La présence de l'encéphalopathie revint à l'honneur en 2006 dans une importante étude. Le groupe PALF présenta les résultats de l'analyse de leur banque de données acquises prospectivement chez les 348 premiers enfants atteints d'une hépatite fulminante dans 21 centres américains, un centre canadien et deux centres anglais[5]. Ils décrivent comme facteurs de mauvais pronostic, après une analyse multivariée, la présence à l'admission de l'enfant d'une encéphalopathie, d'un niveau sérique de bilirubine totale supérieur à 85 $\mu\text{mol/L}$ et d'un RNI supérieur à 2,55. Ainsi, la présence de l'encéphalopathie chez les enfants étant variable, elle serait un indicateur de mauvais pronostic tout comme la sévérité de la coagulopathie. Ces critères semblent revenir plus souvent dans les études pédiatriques, sans toutefois être présents de façon constante.

Des critères non usuels furent également évalués et semblèrent démontrer un certain intérêt. À l'Université de Toronto en 2003, des analyses sériques furent effectuées sur 24 enfants avec une hépatite fulminante[51]. La mesure sérique de l'acide para-amino-benzoïque qui reflète la fonction hépatique, s'est montrée un bon indicateur précoce de l'évolution de l'enfant avec une sensibilité de 92% et une valeur prédictive négative de 92%. De plus, une analyse rétrospective des sérums d'un sous-groupe d'enfants du PALF fut effectuée en 2005[52]. Ils découvrirent qu'une augmentation des chaînes moyennes et longues d'acylcarnitine était présente chez les enfants ayant eu une évolution défavorable. Ainsi, des anomalies de l'oxydation des acides gras pourraient prédisposer à un mauvais pronostic.

Critères Pronostiques Étudiés des Transplantations Hépatiques pour les Hépatites Fulminantes

Plusieurs critères pronostiques de l'évolution des hépatites fulminantes furent énoncés lors d'études rétrospectives mentionnées précédemment. Aucun de ces critères ne fut validé par une seconde étude prospective. Effectivement, pour ce faire, il faudrait suivre l'évolution naturelle d'une très large cohorte d'enfants avec une hépatite fulminante sans offrir une transplantation hépatique pour déterminer quel amalgame de caractéristiques cliniques et de laboratoires pourraient distinguer les survivants des non survivants. Il ne serait donc pas éthique de mettre en œuvre une telle étude avec une maladie, comme l'hépatite fulminante, ayant un taux de mortalité élevé et possédant un traitement définitif et efficace. Par ailleurs, la mortalité d'une transplantation hépatique, pour hépatite fulminante, est plus élevée que celle pour une hépatopathie chronique. C'est en partie pourquoi certains auteurs se sont plutôt penchés sur la détermination de facteurs influençant l'évolution d'un enfant après que celui-ci ait reçu une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante.

En 1995, un groupe de l'hôpital Paul-Brousse de Paris étudia des facteurs influençant l'évolution des transplantations hépatiques dans un contexte aigu. Ils observèrent rétrospectivement 140 adultes ayant remplis les critères de Clichy et ayant reçu une transplantation hépatique[53]. Ils trouvèrent que les caractéristiques du greffon jouaient un rôle important. Ils établirent avec des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,001$) à l'analyse multi variée que la présence de stéatose sur le greffon, l'utilisation d'un greffon de foie réduit ou divisé et les incompatibilités sanguines ABO diminuaient les chances de survivre après la transplantation.

Dans la population pédiatrique, ce n'est qu'en 1998 que l'équipe de l'Université de Californie à Los Angeles publia ses résultats[23]. Cette étude sur 57 enfants ayant reçu une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante analysa plusieurs variables de façon uni variée et multivariée. À l'analyse multi variée, ce sont l'âge inférieur à quatre ans et l'utilisation de ventilation mécanique qui ressortirent. Aucune association avec l'encéphalopathie ou les autres variables ne fut

observée. La même étude fut réalisée en 2002 en Argentine chez 60 enfants[15]. L'utilisation de ventilation mécanique en préopératoire ressorti du lot à l'analyse multi variée comme dans l'étude américaine ce qui ne fut pas le cas pour l'âge. Leur population différait de celle américaine par l'étiologie des hépatites fulminantes. Ils observèrent le virus de l'hépatite A dans 60% de leurs cas. C'est pourquoi ils obtinrent d'autres facteurs lors de leur analyse multi variée, tel qu'une étiologie non associée à l'hépatite A. De plus, comme dans l'étude adulte de Paris[53], un greffon de taille réduite se montra un facteur de mauvais pronostic. Finalement, ils relevèrent également le temps d'ischémie du greffon, les complications neurologiques postopératoires et les rejets aigus comme facteurs négatifs.

Plus récemment, une étude semblable fut effectuée. En 2004, le groupe de recherche Study of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT), formé par 38 centres américains et canadiens, analysa leurs données récoltées de façon prospective sur 141 enfants avec une hépatite fulminante et ayant reçu une transplantation hépatique[18]. À nouveau, l'analyse multi variée démontra des facteurs légèrement différents des études précédentes. Une encéphalopathie de grade IV, un enfant âgé de moins de un an et le besoin de dialyse rénale ressortirent comme facteurs de mauvais pronostic.

Scores de Sévérité des Maladies Utilisés en Pédiatrie

Il existe en pédiatrie, comme dans la population adulte, des scores visant à prédire et à décrire la sévérité et les risques de mortalité des enfants séjournant sur les unités de soins intensifs pédiatriques. Ces scores s'appuient sur plusieurs variables pour établir leurs prédictions. Les deux principaux, dont il sera question plus bas, sont le Pediatric Risk of Mortality (PRISM) et le Pediatric Logistic Organ Dysfunction score (PELOD). Il s'agit de scores composés d'un groupe de variables. Le taux de mortalité en fut la valeur de référence. Le score PRISM est plus souvent utilisé pour comparer l'efficacité des différentes unités de soins intensifs ou comparer la sévérité des atteintes de chaque sujet au début d'une étude[54]. Ce score est développé plus particulièrement pour une utilité générale de prédiction de mortalité que spécifique pour une pathologie particulière. Le score PELOD (Tableau 7) est surtout descriptif de la sévérité des insuffisances multi systémiques aux soins intensifs. Étant un score composé, il permet de mieux décrire les variables molles telles que l'insuffisance multi systémique ou une atteinte hépatique aiguë[54]. Dans ce score, chaque point a un poids balancé. Il y a deux études prospectives qui ont développé et validé le score PELOD[54, 55].

En 2003, Tissières et ses collègues évaluèrent le score PRISM comme prédiction de mortalité dans la population pédiatrique atteinte d'une hépatite fulminante[56]. Ils analysèrent rétrospectivement 109 enfants. Le score PRISM fut calculé à l'admission. Ils ne découvrirent pas de différence dans le score entre les différentes étiologies des hépatites. Par ailleurs, le score était significativement différent entre les survivants et ceux transplantés ou décédés. Le pouvoir discriminant de sévérité était excellent entre les deux groupes. Cependant, l'aptitude à décrire adéquatement la mortalité spécifique avec le score avait une faible valeur prédictive. Ces résultats étaient à prévoir, puisque le score PRISM est développé pour évaluer et comparer la sévérité d'une atteinte générale à un moment précis et non à décrire et prédire l'évolution d'une pathologie spécifique.

Tableau 7 : Score PELOD [54, 55]

Systèmes et variables	Points par niveau selon chaque système			
	0	1	10	20
Système Respiratoire				
• PaO ₂ (mmHg/FIO ₂) ¹	>70 et	-	≤70 ou	-
• PaCO ₂ (mmHg)	≤ 90 et	-	> 90	-
• Ventilation mécanique	Pas de ventilation	Ventilation	-	-
Système Cardiovasculaire				
• Fréquence cardiaque (battements / minutes)				
< 12 ans	≤195	-	>195	-
≥ 12 ans	≤150	-	>150	-
• Pression artérielle systolique (mmHg)				
< 1 mois	>65	-	35-65	<35
1 mois – 1 an	>75	-	35-75	<35
1 – 12 ans	>85	-	45-85	<45
≥ 12 ans	>95	-	55-95	<55
Système Neurologique				
• Score de Glasgow	12-15 et	7-11	4-6 ou	3
• Réaction Pupillaire	Deux réactives	-	Deux fixes	-
Système Hépatique				
• ALT (UI/L) ²	<950 et	≥ 950 ou	-	-
• RNI	<1.4	≥1.4	-	-
Système Rénal				
• Créatinine (µmol/L) ³				
< 7 jours	<140	-	≥140	-
7 jours – 1 an	<55	-	≥55	-
1 – 12 ans	<100	-	≥100	-
≥ 12 ans	<140	-	≥140	-
Système Hématologique				
• Leucocytes (10 ⁹ /L)	≥4.5 et	1.5 – 4.4 ou	<1.5	-
• Plaquettes (10 ⁹ /L)	≥35	<35	-	-

¹mmHg: millimètres de mercure; ²ALT : alanine aminotransférase, UI/L : Unités Internationales par litre; ³ µmol/L : micromole par litre

L'utilisation des scores de sévérité pédiatriques, tel que le PELOD, dans l'évaluation d'un enfant atteint d'une hépatite fulminante pourrait s'avérer pertinente. En effet, toutes les études visant à trouver des critères pronostiques, tant de l'hépatite fulminante que de l'évolution suite à la transplantation hépatique, ont découvert des variables isolées et différentes se recoupant à l'occasion. Ainsi, l'utilisation d'un score validé, composé d'un ensemble de variables pertinentes à l'évolution des hépatites fulminantes et des transplantations hépatiques, pourrait être indiquée pour la pratique clinique.

Chapitre III : Méthodologie

Hypothèse

Il existe des facteurs préopératoires influençant la survie d'un enfant après une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante.

Objectif primaire

Déterminer des marqueurs de mortalité associée à des transplantations hépatiques chez des patients atteints d'une hépatite fulminante.

Variable dépendante : Survie en présence de chacun des facteurs étudiés

Objectif secondaire

Déterminer la fréquence des différentes étiologies des hépatites fulminantes, au Québec, ayant reçu une transplantation hépatique.
(Étiologies définies au tableau 8)

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les sujets furent sélectionnés parmi tous ceux ayant eu une transplantation hépatique secondaire à une hépatite fulminante à l'hôpital Sainte-Justine de Montréal. Les dossiers furent retrouvés à l'aide d'une base de données préexistante sur toutes les transplantations hépatiques de l'Hôpital Sainte-Justine. Cet hôpital est le seul centre hospitalier à offrir un tel programme au Québec. Il s'agit de tous les cas consécutifs de transplantation hépatique depuis le début du programme en 1985.

Une revue des dossiers fut effectuée et des paramètres (tableau 8) furent relevés. Ces paramètres furent choisis selon leur pertinence évaluée lors de la revue de littérature du chapitre II et en comité avec les différents auteurs. La revue de littérature fut effectuée à l'aide d'une recherche dans *PubMed Central*, en utilisant les mots clés de recherche : *acute liver failure, liver transplantation, fulminant hepatitis, pediatric*. De plus, les articles cités par les articles sources furent également révisés.

Quatre-vingt-deux articles pertinents furent évalués. Par la suite, tous les paramètres ayant démontré une relation statistiquement significative furent retenus. De nouveaux paramètres furent également choisis après plusieurs discussions en comité des différents auteurs de l'article inclus dans ce mémoire et avec l'aide des intervenants des soins intensifs de l'Hôpital Saint-Justine. La collecte de données dans les dossiers fut effectuée par le même investigateur (Roselyne Villiard) avec un formulaire de rapport de cas préétabli. (Annexe I)

Lors de l'analyse, le décès fut considéré comme variable dépendante. Le décès jusqu'à trente jours après la transplantation hépatique fut utilisé. Une analyse statistique uni variée avec le test exact de Fisher fut effectuée entre la survie et les paramètres ayant des variables discrètes, car le nombre de données par cellule était inférieur à cinq. Pour les paramètres ayant des variables continues, le test de Student fut utilisé. L'égalité des variances ne put être assumée ayant un échantillon inférieur à trente. Les résultats furent considérés statistiquement significatifs à $p \leq 0,05$. Le logiciel SPSS 15.0 pour Windows fut utilisé.

Population à l'étude

Critères d'inclusion

Pour être éligible au projet de recherche, le patient doit remplir tous les critères suivants :

- Âge de ≤ 18 ans
- Avoir eu une transplantation hépatique dans un contexte d'hépatite fulminante.
- Avoir été porteur d'une hépatite fulminante :
 - Absence de symptômes d'une maladie hépatique dans les huit semaines précédentes

Critères d'exclusion

Les patients qui rencontrent les critères suivants ne sont pas éligibles à l'étude :

- Enfant suivi pour une maladie hépatique chronique

- Intoxication à l'acétaminophène
(Des critères spécifiques pour l'intoxication à l'acétaminophène existent déjà pour la population adulte et sont également validés en pédiatrie. De plus, ce groupe représente plus particulièrement les adolescents qui se comportent davantage comme les adultes.)

Tableau 8 : Paramètres Relevés

Paramètres	Définition
Sexe	Féminin/masculin
Âge	< 2ans / 2 ans et plus
Étiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Infection - Métabolique - Auto-immune - Médicamenteuse - Inconnue
Imagerie :	<i>Dernier examen au dossier avant la transplantation</i>
Taille hépatique	Taille hépatique à l'échographie : - Normale, Augmentée, Diminuée
Doppler artère hépatique	Mesurer la résistance dans l'artère hépatique au doppler : - Normale, Élevée, Abaissée
Nécrose hépatique	Présence ou absence
Laboratoires :	<i>Valeur maximale et dernière valeur avant la transplantation</i>
INR	
Facteur V	Pourcentage
ALT	UI/L
Bilirubine totale	µmol/L
Leucocytes	10 ⁹ /L
Ammoniac	µmol/L
Complications avant transplantation:	
Ventilation mécanique	Nécessité d'une assistance respiratoire
Hémodialyse	Hémodialyse secondaire à l'insuffisance hépatique
Encéphalopathie	Divisée en grades : I à IV (définis au chapitre I)
Durée encéphalopathie	Jours entre le premier symptôme et le début de l'encéphalopathie
Ascite	Présence d'ascite clinique ou radiologique
PELOD ¹ à l'admission	Score PELOD à l'admission aux soins intensifs
PELOD ¹ avant transplantation	Score PELOD avant la transplantation hépatique
Complications après transplantation:	Critères
Rejet aigu	Rejet cellulaire aigu selon critère de Banff ²
Rejet chronique	Rejet chronique selon critère de Banff ²
Persistance encéphalopathie	Présence d'encéphalopathie de grade I à IV au congé de l'enfant
Survie :	
Date du Décès et Cause	
Durée du Suivi	Nombre de jours

¹PELOD calculé selon le [tableau 7](#)²Critères de Banff pour les rejets hépatiques[57]

Chapitre IV: Article et Résultats

THE PELOD SCORE AS AN EARLY PROGNOSTIC MARKER FOR DEATH IN
CHILDREN TRANSPLANTED FOR FULMINANT HEPATIC FAILURE

**Roselyne Villiard, MD; Fernando Alvarez, MD; Steven Martin, MD; Philippe Jovet,
MD; Michel Lallier, MD.**

Sainte-Justine Hospital, Montreal, Qc, Canada

Corresponding Author:

**Michel Lallier, MD
Division of Pediatric Surgery
3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal, Quebec, Canada
H3T 1C5**

Disclosures: none

Abstract

Hepatic transplantation is the only definitive treatment for acute liver failure for those children who do not recover spontaneously. Early indicators of prognosis in acute liver failure have been studied in adults in order to define the indication for liver transplantation. The course of the disease in the pediatric population, particularly with respect to hepatic encephalopathy, differs from that in adults. Consequently, these criteria are not applicable to the pediatric population. Primary objective: To determine the risk markers for mortality in children receiving liver transplantation for acute liver failure. Liver failure is defined as being severe failure without prior liver disease within the last eight weeks. Method: A retrospective study was conducted with children who had received a liver transplantation for acute liver failure at Sainte-Justine's Hospital between 1985 and 2005. Data including the PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) Score, a clinical score (0-71) of illness severity in children in intensive care, were recorded from patients' charts. Results: 14 children, aged from five months to sixteen years old, were transplanted for fulminant liver failure. Nine (64%) survived and five (36%) died. The need for mechanical ventilation was associated with a poorer survival ($p= 0,027$). Of all of the children who had a PELOD Score variation inferior to five, between admission and transplantation, 88% survived. None of those with a score variation superior to five survived ($p=0,027$). Conclusion: In our single centre study, the PELOD Score variation was a pre-transplant marker of mortality after liver transplantation for pediatric acute liver failure.

Keys words: liver transplantation, pediatric acute liver failure, PELOD Score

Introduction

Acute liver failure is a rare but serious disease. It is defined as severe liver failure without prior disease within the last eight weeks. For children, the FISPUGHAN 2004 workgroup defined fulminant hepatitis based on three findings: a severe coagulopathy (i.e. International normalized ratio (INR) greater than 2.0), an inability to correct the INR within eight hours of administering vitamin K, and the absence of septic shock. [1, 2]

In the adult population, more than 50% of acute hepatic failures are associated with drug intoxication. With regards to the pediatric population, the etiology is heterogeneous. More than 50% are of indeterminate cause. More than 40% are due to metabolic disorders, within the first year of life and the remainder are due to infection [3]. The natural history of the disease differs between adult and pediatric populations. In children, encephalopathy appears later in the course of the disease with an important variability in its intensity and progression. The evolution in pediatric acute liver failure includes the following signs: hypoglycemia, coagulopathy and infection. Cases can progress to cerebral edema as well as respiratory and renal failure, even when treatment is implemented [4]. The rapid transfer to a specialized liver transplant centre largely influences the children's clinical outcome. Until today, liver transplantation is the only definitive treatment for acute liver failure in children who do not recover spontaneously.

In 1989, O'Grady found early indicators of prognosis in acute hepatic failure due to acetaminophen intoxication. These indicators were accepted for both adults and children [2, 4]. For all other etiologies, King's College criteria were developed and are still used today: INR, age, etiology, bilirubin count and duration of jaundice

before encephalopathy [2]. The difference between adult and pediatric disease progression explains why these criteria were not largely applied to the pediatric population, especially when in the absence of acetaminophen intoxication. The search for more precise prognostic markers for children is ongoing. Many criteria have been cited, but none have been validated or integrated into the clinical setting [4-12].

With respect to transplantation, resources are limited. In this perspective, we looked at indicators that would contribute to the decision of performing a liver transplantation for children with acute liver failure. Liver transplantation seems to be associated with poorer outcome in pediatric acute liver failure. In the pediatric intensive care unit (PICU), many general scores have been developed to estimate the severity of illness in critically ill children [13]. One of them is the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) Score [14]. We tested the hypothesis that the level of organ dysfunction assessed by the PELOD Score [14] is related to mortality in patients with acute liver failure who undergo liver transplantation.

Methodology

This is a retrospective study. Participants include all consecutive children (14) that received a liver transplantation for acute liver failure at Sainte-Justine's Hospital between 1985 and 2005 (Figure 1). Participants were found using the database of all consecutive pediatric liver transplantations at Sainte-Justine's Hospital since the beginning of this unique program in Quebec in 1985. Patients were included in the study if they fulfilled all the following criteria for acute liver failure: 1) a severe coagulopathy (i.e. INR greater than 2.0), 2) an inability to correct the INR within eight hours of administering vitamin K, and 3) the absence of septic shock (as

defined by the FISPUGHAN 2004 workgroup [1, 2]). The diagnosis of acute liver failure was determined by the authors by using the above mentioned criteria and was performed in a retrospective manner via chart review. We excluded patients that had undergone liver transplantation for acetaminophen intoxication or chronic liver disease [2, 4].

Patient charts were further reviewed by the same investigator (RV) with a pre-established case report form. Data collection was based on specific parameters chosen from a literature review and a committee composed of all of the authors of this study, with the participation of a medical intensivist. The literature review was done with *Pubmed Central*. Eighty-two pertinent articles were found. Parameters were selected if they were significant in at least one study. The following parameters were identified: age, etiology, imaging (cerebral scan, hepatic artery Doppler, hepatic size), histology, laboratories (INR, factor V, alanine aminotransferase, bilirubin, leukocyte, ammonia), complications before transplantation (mechanical ventilation, dialysis, encephalopathy and its duration, ascites) and the PELOD Score at admission in PICU and before liver transplantation.

The PELOD Score is a clinical score. It is composed of 12 age-dependant physiologic variables from six organ systems: respiratory, cardiovascular, neurologic, hepatic, renal and hematologic (ranging from 0 to 71). The weight of each variable in predicting mortality was independently determined during the score elaboration phase, and four levels of increasing severity were defined to which weighted values of 0, 1, 10, or 20 were assigned, respectively. Following its description, the PELOD Score was subjected to a validation study that included over 1,800 children in seven PICUs across Europe and North America [14]. The maximum weight in the score of

the liver variables being one, was considered negligible. The PELOD Score evolution during PICU stay was chosen as the principal marker by intensivists (Philippe Jouvét, Jacques Lacroix) prior to the study. The PELOD Score was calculated retrospectively using the data found in the intensive care patient records.

The primary end point was mortality following liver transplantation within 30 days. Statistical analysis was performed using Fisher exact test or Student test with SPSS 15.0 for Windows. A value of $p \leq 0,05$ was considered statistically significant. Due to the small sample size of the study, only a univariate analysis was performed.

Results

We found 157 pediatric liver transplantations in the Sainte-Justine Hospital's records. Of those, 14 children had liver transplantation for acute liver failure, aged from five months to sixteen years old. The etiology of acute liver failure was infectious in 21.5%, metabolic in 14%, autoimmune in 21.5% and unknown in 43% (Table 1). Nine (64%) survived and five (36%) died. The five children that died within 30 days had the following causes of death: cardiac failure, kidney-liver failure, hemorrhagic shock and two brain deaths. The median waiting time between listing and transplantation was 4.5 days. All liver transplantations were from cadaverous donors, whole or reduced livers, from adult donors. The mean follow-up was 50 months (between 16 days and 13 years). None of the survivors died during the follow-up period.

With univariate analysis, mechanical ventilation and variation of the PELOD Score were the only significant parameters (Table 2 and 3). The need for mechanical ventilation was associated with a poorer survival ($p = 0,027$). Every child with

mechanical ventilation died as opposed to only 18% of those without (Figure 2). The PELOD Score was similar for all children at admission (mean of 2.0). Of all of the children with a PELOD Score variation inferior to five, between admission in PICU and transplantation, 88% survived and none of those with a variation superior to five survived (Figure 3). This is statistically significant with a p value of 0,027.

Discussion

Our survival rate of 64% is similar to that reported in the literature, which is between 65% and 75%, for liver transplantation in the acute setting [15, 16]. Despite the small number of patients, two parameters seem to be more important and were found to be statistically significant with a p value of less than 0,05. Namely, the presence of mechanical ventilation and the PELOD Score variation. The need for mechanical ventilation, as demonstrated in other studies [17-20], has been noted as a major determinant of patient outcome. It is interesting to observe that a clinical severity score, such as the PELOD Score, which integrates several organ dysfunction variables, is a significant marker of the risk of mortality. Mechanical ventilation, an important variable in our study, is included in the PELOD Score.

Originally, the PELOD Score was developed as a single score to estimate the severity of illness in critically ill children. The correlation between an increase in the PELOD Score and the risk of mortality was demonstrated in septic children [21]. There seems to be this similar correlation in children with acute liver failure. If such a result is confirmed in a prospective multicenter study, then the PELOD Score variation may help in the decision making of whether or not to perform liver transplantation in children with acute liver failure. The PELOD Score might also be

useful in clinical studies when a description of the severity of cases of acute hepatic failure is required.

The small number of patients and the single centre design, limit the interpretations of our study. Data were collected over a long period, during which changes in treatments occurred such as improvements in the intensive care units and immunosuppressive therapy for liver transplantation. However, we believe that our results were not influenced by this long interval, because the distribution of survivors and non-survivors was similar during the twenty year-period.

Conclusion

In conclusion, pediatric fulminant liver failure is a very rare disease. The need for mechanical ventilation and the PELOD Score variation seem to be markers of prognosis when liver transplantation is indicated for acute hepatic failure. A prospective multicenter study should be conducted with the PELOD Score to confirm our results.

Acknowledgement: The authors thanks Jacques Lacroix pediatric intensivist at Sainte Justine hospital for his input in the study.

References

1. Baker, A., et al., *Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. 39 Suppl 2: p. S632-9.
2. O'Grady, J.G., et al., *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology, 1989. 97(2): p. 439-45.
3. Kelly, D.A., *Managing liver failure*. Postgrad Med J, 2002. 78(925): p. 660-7.
4. Dhawan, A., P. Cheeseman, and G. Mieli-Vergani, *Approaches to acute liver failure in children*. Pediatr Transplant, 2004. 8(6): p. 584-8.
5. Shakil, A.O., et al., *Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure*. Dig Dis Sci, 2000. 45(2): p. 334-9.
6. Lee, W.S., P. McKiernan, and D.A. Kelly, *Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 40(5): p. 575-81.
7. Bhaduri, B.R. and G. Mieli-Vergani, *Fulminant hepatic failure: pediatric aspects*. Semin Liver Dis, 1996. 16(4): p. 349-55.
8. Nicolette, L., et al., *Transplantation for acute hepatic failure in children*. J Pediatr Surg, 1998. 33(7): p. 998-1002; discussion 1002-3.
9. Poddar, U., et al., *Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure*. Arch Dis Child, 2002. 87(1): p. 54-6.
10. Shneider, B.L., et al., *Abnormal concentrations of esterified carnitine in bile: a feature of pediatric acute liver failure with poor prognosis*. Hepatology, 2005. 41(4): p. 717-21.
11. Tanaka, K., et al., *Elevated resistive index in the hepatic artery as a predictor of fulminant hepatic failure in patients with acute viral hepatitis: a prospective study using Doppler ultrasound*. Dig Dis Sci, 2004. 49(5): p. 833-42.
12. Lebel, S., et al., *Glycine conjugation of para-aminobenzoic acid (PABA): a pilot study of a novel prognostic test in acute liver failure in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. 36(1): p. 62-71.
13. Lacroix, J. and J. Cotting, *Severity of illness and organ dysfunction scoring in children*. Pediatr Crit Care Med, 2005. 6(3 Suppl): p. S126-34.
14. Leteurtre, S., et al., *Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study*. Lancet, 2003. 362(9379): p. 192-7.
15. Hattori, H., et al., *Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure*. Transplantation, 1998. 65(5): p. 686-92.
16. Liu, E., et al., *Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children*. J Hepatol, 2005.
17. Goss, J.A., et al., *Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the pediatric patient*. Arch Surg, 1998. 133(8): p. 839-46.
18. Centeno, M.A., D.F. Bes, and J.S. Sasbon, *Mortality risk factors of a pediatric population with fulminant hepatic failure undergoing orthotopic liver*

- transplantation in a pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med, 2002. 3(3): p. 227-233*
19. Wiesner, R.H., *MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. Liver Transpl, 2004. 10(10 Suppl 2): p. S17-22.*
 20. Lu, A., et al., *Liver transplantation for fulminant hepatitis at Stanford University. J Gastroenterol, 2002. 37 Suppl 13: p. 82-7.*
 21. Leclerc, F., et al., *Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171(4): p. 348-53.*

Tables

Gender	Survivors	Non-Survivors
• Male	4	3
• Female	5	2
Age		
< 1 year	1	0
1-5 years	3	1
5-18 years	5	4
Etiology		
• Infection	2	1
• Metabolic	1	1
• Auto-immune	2	1
• Unknown	4	2

Table 1: Characteristics of children at admission in PICU versus outcome

Parameters	Level of signification (p value)
Age	0,585
Etiology	0,976
Hepatic artery resistance	0,467
Liver Size	0,467
Hepatic necrosis	0,638
Dialysis	1,000
Encephalopathy	0,095
Grade of Encephalopathy	0,227
Duration of Encephalopathy	0,974
Ascites	0,580
Mechanical Ventilation	0,027
INR	0,892
Factor V	0,702
Alanine aminotransferase	0,230
Bilirubin	0,983
Leukocyte	0,341
Ammonia	0,424
Admission PELOD	0,664
Pre-transplantation PELOD	0,118
PELOD variation	0,027

Table 2: Univariate analysis of each parameter compared with liver transplantation survival

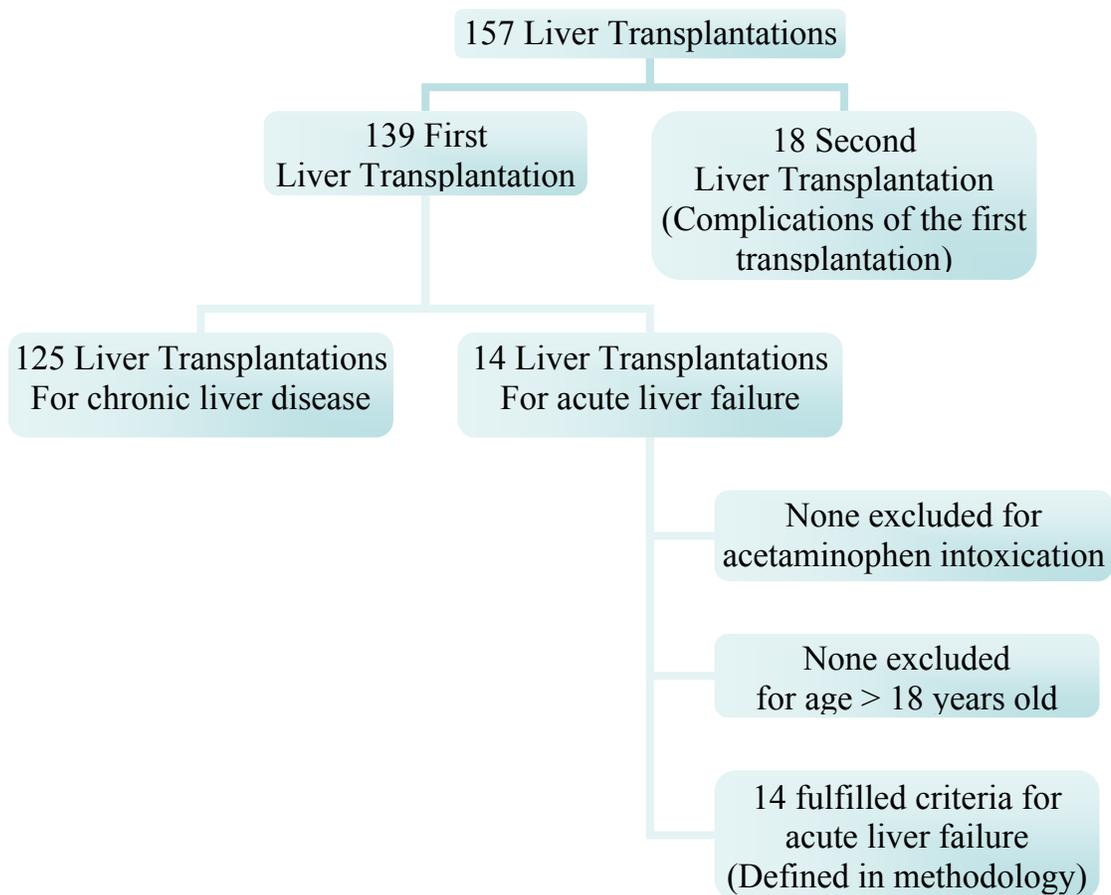
Figures

Figure 1: Flow chart for inclusion of study's participants at Sainte-Justine's Hospital between 1985 and 2005.

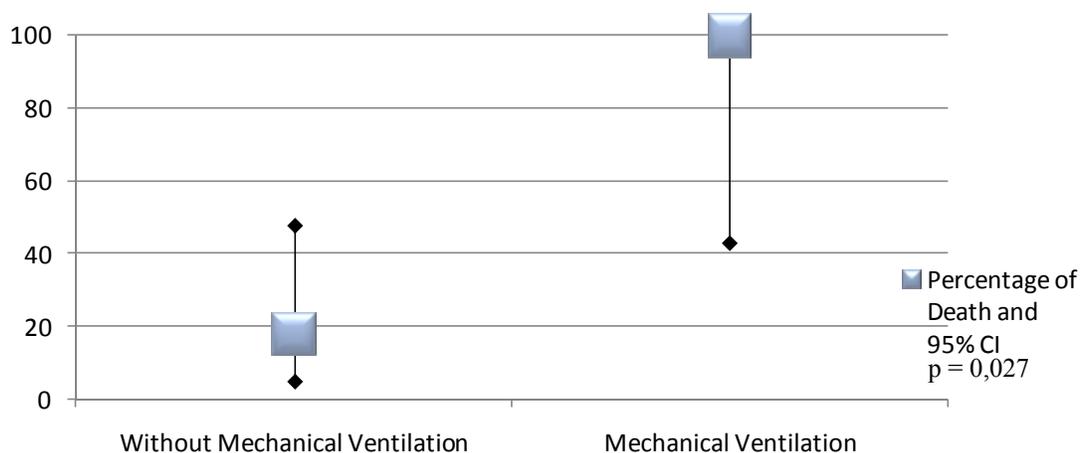


Figure 2: Percentage of death function of mechanical ventilation utilization

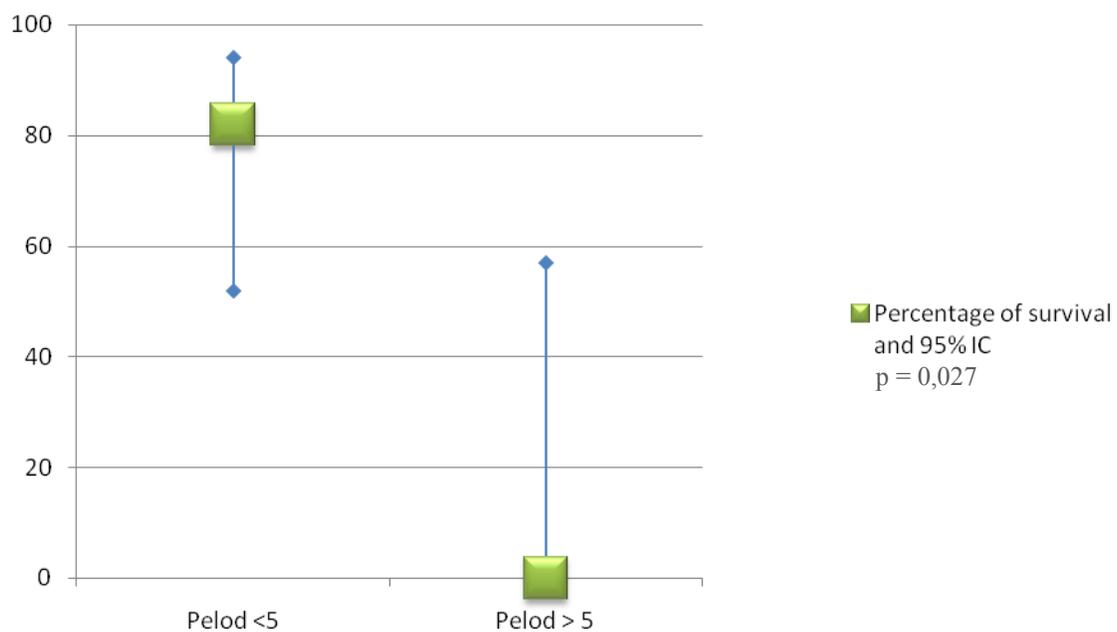


Figure 3: Percentage of survival function of PELOD score variations between admission and pre-transplantation

Chapitre V: Discussion

À l'analyse des résultats de la recherche effectuée, il est intéressant de comparer la validité des résultats obtenus avec ceux de la littérature. La survie des enfants suite à une transplantation hépatique pour une hépatite fulminante se situe entre 65% et 75%[20, 37]. Dans notre analyse la survie est de 64%, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Ainsi, la population étudiée semble être représentative d'un groupe en particulier et permet d'obtenir une validité externe adéquate.

En poursuivant l'analyse descriptive des résultats, il est intéressant de s'attarder sur les étiologies responsables des hépatites fulminantes des enfants ayant reçu une transplantation hépatique. Tel que mentionné dans l'introduction, les étiologies peuvent varier d'une région géographique à une autre. Les hépatites virales prédominent en France, alors que ce sont les causes métaboliques en Angleterre[19]. Lors de notre recherche, les hépatites infectieuses et auto-immunes représentaient chacune 20% des cas et 15% correspondaient à des désordres métaboliques. Avec ces résultats, nous pouvons mieux définir notre population pédiatrique au Québec et ainsi nous pourrions adapter de façon plus optimale l'approche et le traitement de ce sous-groupe.

La recherche en pédiatrie apporte quelques spécificités. La population à l'étude est réduite par rapport à la population adulte et est également une population plus vulnérable. Lorsque la recherche porte sur un sujet très rare, en plus dans une population pédiatrique, il est difficile de procéder à des études d'une grande puissance. C'est pourquoi la majorité des études sont rétrospectives, comme l'est cette recherche actuelle. Une recherche rétrospective apporte certains problèmes. Les données sont recueillies après les événements, le plus souvent par des revues de dossier. Certaines données peuvent être manquantes et affaiblir l'analyse des résultats subséquente. Dans l'étude actuelle, le Score PELOD ne fut jamais retrouvé dans les dossiers, car il n'est pas utilisé de façon régulière en clinique. Cependant, toutes les données nécessaires à son calcul sont simples et se retrouvent dans toutes les notes de

suivi des soins intensifs. Ainsi, cette difficulté ne s'est pas appliquée à notre étude. Il est également difficile de retrouver, dans une étude rétrospective, tous les patients ayant les caractéristiques désirées. Pour notre étude, une base de données contenant tous les enfants ayant reçu une transplantation hépatique depuis l'implantation du programme de greffe a servi à créer notre population étudiée. Ainsi, une force importante de l'étude est sa population de cas consécutifs recueillis de façon prospective dans une base de données spécifique.

À travers tous les paramètres étudiés, la nécessité de la ventilation mécanique s'est avérée impliquer un mauvais pronostic. En effet, c'est la seule variable unique dans ce petit groupe de patients qui fut statistiquement significative à l'analyse univariée. L'utilisation de la ventilation mécanique pourrait donc être un point tournant dans l'évolution d'un enfant atteint. Il est intéressant de noter que cette même association avait également été retrouvée dans plusieurs autres études mentionnées au chapitre II.[15, 23, 27, 50]

Plusieurs critères pronostiques furent évalués lors de cette étude. Étant donné le faible nombre de cas, il est difficile d'identifier un ou plusieurs critères significatifs. C'est ainsi que l'utilisation d'un score clinique comme le Score PELOD prend tout son sens. Il est validé en pédiatrie et inclut plusieurs critères déjà étudiés pour les hépatites fulminantes. Dans notre étude, ce n'est pas une valeur ponctuelle qui est significative, mais plutôt la variation de ce score pendant l'évolution clinique du patient. Ainsi, peu importe le niveau de départ du score, c'est la variation de ce dernier à chaque jour qui aiderait à évaluer la sévérité de l'atteinte chez un enfant après une transplantation hépatique. La variation du Score PELOD n'a pas spécifiquement été validée, mais elle est à l'étude et semble démontrer déjà une application dans notre contexte clinique.

Il est également intéressant de noter que l'utilisation de la ventilation mécanique fait partie du calcul pour le score PELOD. Cette variable ayant été significative dans notre étude, nous avons donc observé son impact sur la variation du

score. Cependant, en analysant les données en sous-groupes, nous avons remarqué que la variation du Score PELOD était principalement causée par un changement du score Glasgow inclus dans les variables du système neurologique. (Tableau 9) À l'analyse seule de la variable du grade d'encéphalopathie, aucune différence significative n'avait été notée. Cependant, en regroupant cette variable avec celles d'autres systèmes dans le Score PELOD, nous pouvons observer une différence significative. Ainsi, l'atteinte neurologique semble aussi être un point majeur dans le pronostic de l'enfant. Il est possible que cette composante en particulier ne soit pas complètement réversible après une transplantation hépatique et pourrait entraîner le décès. Il existe peut-être un seuil d'atteinte neurologique auquel elle devient irréversible malgré une transplantation. Ce seuil reste encore à être déterminé.

Tableau 9 : Score Glasgow entre l'admission et en pré-greffe

Survivants		Non-survivants	
Admission	Pré-greffe	Admission	Pré-greffe
15	14	15	5
14	15	14	6
15	15	15	6
15	15	15	15
15	15	14	14
15	15		
15	15		
15	11		
15	15		

Chapitre VI : Conclusion

Les hépatites fulminantes pédiatriques sont une pathologie rare, cependant elles sont dévastatrices. Dans cette population, les étiologies et les caractéristiques de la maladie diffèrent de celles retrouvées chez les adultes. Ainsi, il est difficile de transposer le même traitement et d'évaluer le pronostic de la même façon chez un enfant ou un adulte. Par cette étude, nous avons cherché des critères pronostiques de mortalité d'un enfant ayant eu une transplantation hépatique dans ce contexte.

Encore une fois, comme d'autres études, la nécessité de la ventilation mécanique fut démontrée statistiquement significative à l'analyse uni variée. Il est difficile toutefois d'utiliser cet unique critère qui décrit la sévérité de l'atteinte, plutôt qu'un aspect plus spécifique de l'évolution de la maladie. En s'orientant vers un ensemble de critères cliniques et biochimiques tel que le Score PELOD, nous avons trouvé un début de solution. La variation de plus de cinq points dans le Score PELOD entre l'admission aux soins intensifs et la journée de la transplantation semble démontrer un facteur de mortalité suite à la transplantation. La composante neurologique représentée par le score de Glasgow dans le Score PELOD pourrait être plus importante.

Le Score PELOD décrit la sévérité d'un enfant et n'est pas validé pour décrire l'évolution d'une maladie ou être utilisé comme facteur pronostic. Cependant, avec cette perspective, dans une cohorte composée d'enfants porteurs d'une hépatite fulminante n'ayant pas reçu de transplantation hépatique, le Score PELOD ou le score de Glasgow influenceraient-ils l'évolution de l'enfant. C'est une direction qui sera prise pour mieux approfondir l'importance pronostique du Score PELOD et du score de Glasgow.

Une étude multicentrique avec une collecte de données prospectives pourrait être entreprise pour valider l'importance de la variation du Score PELOD dans le pronostic des hépatites fulminantes. Cette étude sera cependant longue, car la maladie

est rare et la population pédiatrique peu nombreuse. La collaboration de plusieurs centres hospitaliers pédiatriques est grandement à favoriser dans cette catégorie de recherche.

Bibliographie

1. Lee, W.M., *Acute Liver Failure*. N Engl J Med, 1993. **329**(25): p. 1862-1872.
2. Hoofnagle, J.H., et al., *Fulminant hepatic failure: summary of a workshop*. Hepatology, 1995. **21**(1): p. 240-52.
3. Dhawan, A., P. Cheeseman, and G. Mieli-Vergani, *Approaches to acute liver failure in children*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(6): p. 584-8.
4. Taylor, R.M., et al., *Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes*. Hepatology, 2006. **44**(6): p. 1589-97.
5. Squires, R.H., Jr., et al., *Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group*. J Pediatr, 2006. **148**(5): p. 652-658.
6. Bansal, S. and A. Dhawan, *Acute liver failure*. Indian J Pediatr, 2006. **73**(10): p. 931-4.
7. Baker, A., et al., *Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004. **39** Suppl 2: p. S632-9.
8. O'Grady, J.G., S.W. Schalm, and R. Williams, *Acute liver failure: redefining the syndromes*. Lancet, 1993. **342**(8866): p. 273-5.
9. Bhaduri, B.R. and G. Mieli-Vergani, *Fulminant hepatic failure: pediatric aspects*. Semin Liver Dis, 1996. **16**(4): p. 349-55.
10. Beers, M.H. and R. Berkow, *Manuel merck de diagnostic et thérapeutique*. 3e éd. française. ed. 2000, Paris: Éditions d'Après. xxxvi, 2793.
11. Cotran, R.S., et al., *Robbins pathologic basis of disease*. 6th ed. 1999, Philadelphia; Montreal: Saunders. xv, 1425.
12. Ostapowicz, G., et al., *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. Ann Intern Med, 2002. **137**(12): p. 947-54.
13. Krogstad, P. and M.G. Martin, *Evaluation of acute liver failure*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(9): p. 831-2.
14. Nelson, W.E., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. 2000, Philadelphia; Montreal: W.B. Saunders Co. xlvii, 2414, [8] de pl.
15. Centeno, M.A., D.F. Bes, and J.S. Sasbon, *Mortality risk factors of a pediatric population with fulminant hepatic failure undergoing orthotopic liver transplantation in a pediatric intensive care unit*. Pediatr Crit Care Med, 2002. **3**(3): p. 227-233.
16. Aydogdu, S., et al., *Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome*. J Trop Pediatr, 2003. **49**(6): p. 367-70.
17. Poddar, U., et al., *Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure*. Arch Dis Child, 2002. **87**(1): p. 54-6.
18. Baliga, P., et al., *Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience*. Liver Transpl, 2004. **10**(11): p. 1364-71.
19. Lee, W.S., P. McKiernan, and D.A. Kelly, *Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United kingdom*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **40**(5): p. 575-81.

20. Liu, E., et al., *Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children*. J Hepatol, 2005.
21. Shackelford, R.T., et al., *Shackelford's surgery of the alimentary tract*. 6th ed. 2007, Philadelphia: Saunders/Elsevier.
22. Pinelli, D., et al., *Transplantation for acute liver failure in children*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1146-8.
23. Goss, J.A., et al., *Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the pediatric patient*. Arch Surg, 1998. **133**(8): p. 839-46.
24. Burdelski, M., et al., *Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life*. Eur J Pediatr, 1999. **158 Suppl 2**: p. S34-42.
25. Otte, J.B., *History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand?* Pediatr Transplant, 2002. **6**(5): p. 378-87.
26. *Transplantations par type d'organe et de donneur par province de traitement, Canada*. 2005, Canadian Organ Replacement Register / Canadian Institute for Health Information.
27. Lu, A., et al., *Liver transplantation for fulminant hepatitis at Stanford University*. J Gastroenterol, 2002. **37 Suppl 13**: p. 82-7.
28. Townsend, C.M., D.C. Sabiston, and F. Christopher, *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 17th ed. 2004, Philadelphia: Saunders. xxv, 2388.
29. Baker, A., A. Dhawan, and N. Heaton, *Who needs a liver transplant? (new disease specific indications)*. Arch Dis Child, 1998. **79**(5): p. 460-4.
30. Rivera-Penera, T., et al., *Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1997. **24**(2): p. 128-34.
31. Kelly, D.A., *Managing liver failure*. Postgrad Med J, 2002. **78**(925): p. 660-7.
32. Reyes, J. and G.V. Mazariegos, *Pediatric transplantation*. Surg Clin North Am, 1999. **79**(1): p. 163-89.
33. Uemoto, S., et al., *Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure*. Transplantation, 2000. **70**(1): p. 152-7.
34. Liu, C.L., et al., *Live donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in children*. Liver Transpl, 2003. **9**(11): p. 1185-90.
35. Nikaein, A., et al., *HLA compatibility and liver transplant outcome. Improved patient survival by HLA and cross-matching*. Transplantation, 1994. **58**(7): p. 786-92.
36. Ryckman, F.C., et al., *Long-term survival after liver transplantation*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(5): p. 845-9; discussion 849-50.
37. Hattori, H., et al., *Living-related liver transplantation and neurological outcome in children with fulminant hepatic failure*. Transplantation, 1998. **65**(5): p. 686-92.
38. Corbally, M.T., et al., *Orthotopic liver transplantation for acute hepatic failure in children*. Transpl Int, 1994. **7 Suppl 1**: p. S104-7.
39. Kobayashi, S., et al., *Complete recovery from fulminant hepatic failure with severe coma by living donor liver transplantation*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(50): p. 515-8.
40. Ee, L.C., et al., *Acute liver failure in children: A regional experience*. J Paediatr Child Health, 2003. **39**(2): p. 107-10.

41. O'Grady, J.G., et al., *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure*. Gastroenterology, 1989. **97**(2): p. 439-45.
42. Pauwels, A., et al., *Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria*. J Hepatol, 1993. **17**(1): p. 124-7.
43. Uetsuji, S., et al., *Assessing the eligibility for liver transplantation of patients with fulminant hepatitis*. Surg Today, 1997. **27**(2): p. 186-8.
44. Dhiman, R.K., et al., *Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis*. Dig Dis Sci, 1998. **43**(6): p. 1311-6.
45. Shakil, A.O., et al., *Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure*. Dig Dis Sci, 2000. **45**(2): p. 334-9.
46. Tanaka, K., et al., *Elevated resistive index in the hepatic artery as a predictor of fulminant hepatic failure in patients with acute viral hepatitis: a prospective study using Doppler ultrasound*. Dig Dis Sci, 2004. **49**(5): p. 833-42.
47. Psacharopoulos, H.T., et al., *Fulminant hepatic failure in childhood: an analysis of 31 cases*. Arch Dis Child, 1980. **55**(4): p. 252-8.
48. Nicolette, L., et al., *Transplantation for acute hepatic failure in children*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(7): p. 998-1002; discussion 1002-3.
49. Chan, P.C., et al., *Outcome predictors of fulminant hepatic failure in children*. J Formos Med Assoc, 2004. **103**(6): p. 432-6.
50. Wiesner, R.H., *MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease*. Liver Transpl, 2004. **10**(10 Suppl 2): p. S17-22.
51. Lebel, S., et al., *Glycine conjugation of para-aminobenzoic acid (PABA): a pilot study of a novel prognostic test in acute liver failure in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **36**(1): p. 62-71.
52. Shneider, B.L., et al., *Abnormal concentrations of esterified carnitine in bile: a feature of pediatric acute liver failure with poor prognosis*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 717-21.
53. Bismuth, H., et al., *Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience*. Ann Surg, 1995. **222**(2): p. 109-19.
54. Lacroix, J. and J. Cotting, *Severity of illness and organ dysfunction scoring in children*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(3 Suppl): p. S126-34.
55. Leteurtre, S., et al., *Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study*. Lancet, 2003. **362**(9379): p. 192-7.
56. Tissieres, P., et al., *The pediatric risk of mortality score in infants and children with fulminant liver failure*. Pediatr Transplant, 2003. **7**(1): p. 64-8.
57. *Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document*. Hepatology, 1997. **25**(3): p. 658-63.

Annexe I

Étude rétrospective sur les facteurs de risque de mortalité d'une hépatite fulminante pédiatrique

Formulaire de Rapport de Cas

Coordonnateur de Recherche: Roselyne Villiard

ADRESSE: Département de Chirurgie
Local 7913
Hôpital Sainte-Justine
3175 Côte Sainte-Catherine
Montréal, Canada, H3T 1C5

FAX: (514) 345-4964

E-MAIL: rvilliard@hotmail.com

27. PELOD

Variables et Systèmes	27. Valeur à l'admission (soins intensifs)	28. Valeur avant la transplantation (soins intensifs)
<i>Système Respiratoire</i>		
• PaO ₂ (mmHg)	_ _ , _ mmHg	_ _ , _ mmHg
• PaCO ₂ (mmHg)	_ _ , _ mmHg	_ _ , _ mmHg
• Ventilation mécanique	_ non _ oui	_ non _ oui
<i>Système Cardiovasculaire</i>		
• Fréquence cardiaque (battements/min)	_ _ _	_ _ _
• Pression artérielle systolique	_ _ _ mmHg	_ _ _ mmHg
<i>Système Neurologique</i>		
• Score Glasgow	_ _	_ _
• Réaction Pupillaire	_ Deux réactives _ Deux fixes	_ Deux réactives _ Deux fixes
<i>Système Hépatique</i>		
• ALT	_ _ _ U/L	_ _ _ U/L
• RNI	_ _ , _ _	_ _ , _ _
<i>Système Rénal</i>		
• Créatinine (umol/L)	_ _ _ umol/L	_ _ _ umol/L
<i>Système Hématologique</i>		
• Leucocytes	_ _ , _ 10 ⁹ /L	_ _ , _ 10 ⁹ /L
• Plaquettes	_ _ _ 10 ⁹ /L	_ _ _ 10 ⁹ /L

Complications après la transplantation

29. Date de la transplantation: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
J R / M M / A N N ÉE

30. Rejet Aigu: |_|₀ non |_|₁ oui
Rejet cellulaire aigu (Critères de Banff)

31. Rejet Chronique: |_|₀ non |_|₁ oui

32. Récidive: |_|₀ non |_|₁ oui

33. Persistance de l'encéphalopathie au congé: |_|₀ non |_|₁ oui

Décès

34. Décès: |_|₀ non |_|₁ oui

35. Cause du décès: _____

36. Date du décès: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
J R / M M / A N N ÉE

37. Date de l'admission: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
J R / M M / A N N ÉE

38. Date de la fin du suivi: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
J R / M M / A N N ÉE

39. Commentaires :