

Le congrès ESPGHAN 2022 s'est déroulé du 22 au 25 juin 2022 dans la belle ville de Copenhague.

Voici un résumé des sessions d'hépatologie que nous avons trouvé intéressantes de vous partager.

I. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) ET ATTEINTE HEPATIQUE :

Cette association a un pronostic assez sombre avec une certaine incapacité de notre part à pouvoir agir pour changer l'évolution à long terme. On peut citer plusieurs données pertinentes à retenir :

- 2 à 15% des patients avec MICI développeront une cholangite sclérosante (CS).
- 0,6 à 1,6% des patients avec MICI développeront une hépatite auto-immune.
- 45 à 90% des patients avec CS ont une MICI au diagnostic.
- Parmi 781 enfants avec CS, 33% des enfants avaient un *overlap syndrome* avec hépatite auto-immune et 76% une MICI. La survie avec foie natif était de 88% à 5 ans et 70% à 10 ans, et la survie sans complication de 70% à 5 ans et 53% à 10 ans. 14% de ces patients ont eu une greffe de foie (âge médian : 11,9 ans). Les complications étant majoritairement biliaires (sténoses, infections...) et liées au développement d'une hypertension portale ; beaucoup plus rarement un cholangiocarcinome (1%). (Deneau, Hepatology 2017)
- Risque de mortalité plus élevé :
 - o 24 patients avec MICI + cholangite sclérosante (CS) ont été comparés à un groupe contrôle de 96 MICI. Age médian au diagnostic = 7 ans. Délai médian entre diagnostic de MICI et CS = 1 an. Pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le type de traitement ou le nombre de chirurgies. Par contre, il a été retrouvé un taux de mortalité 13,3 fois plus élevé et un taux de cancer (1 cas d'adénocarcinome du colon et 1 cas de cholangiocarcinome) 27,9 fois plus élevé dans le groupe MICI + CS. (*presentation par M. Aumar "Prognosis of pediatric onset IBD associated with sclerosing cholangitis: a population based study"*)
- Actuellement aucun traitement n'a montré d'efficacité sur le long terme concernant la survie sans transplantation. Mais certaines études semblent avoir des résultats tendant vers une amélioration de la qualité de vie et une diminution des complications. Les traitements actuellement à disposition sont :
 - o L'acide ursodésoxycholique (AUDC), avec une dose recommandée à 15 mg/kg/j (aucune supériorité d'efficacité avec des doses jusqu'à 30 mg/kg/j mais effets secondaires plus élevés).
 - o La vancomycine per os pourrait être une bonne option thérapeutique (modification du microbiote, axe foie-intestin, action anti-inflammatoire digestive), toutefois les résultats sont aussi assez décevants. De plus, la crainte de développer des antibiorésistances a aussi été évoquée à plusieurs reprises.

- Donc en pédiatrie la prescription d'AUDC en cas d'atteinte biliaire semble indiquée et est de pratique courante. La prescription de vancomycine PO reste assez rare, certaines équipes peuvent l'utiliser de manière transitoire chez des patients avec CS et MICI sur les premières semaines puis l'arrêter quand la MICI est mieux contrôlée et maintenir uniquement l'AUDC pour le foie.
- La colectomie pré-greffe a montré une diminution du risque de récurrence de CS post-transplantation, HR 0,65 (95%CI : 0,42-0,99) (>2000 patients adultes, dont 17,7% ont développé une récurrence sur greffon, I.C Steenstraten Aliment Pharmacol Ther. 2019)
- *Faut-il faire une biopsie hépatique au même moment que le diagnostic de MICI en cas d'élévation des transaminases ?*
 - ⇒ Discordance de points de vue à la fois parmi les orateurs et parmi les personnes dans la salle !
 - ⇒ Raisons POUR : profiter du même temps anesthésique, biopsie faite sans traitement, diminuer retard diagnostic
 - ⇒ Raisons CONTRE : 80% d'élévation des transaminases au diagnostic de causes non auto-immunes et +/- réversibles, risque de complication post-biopsie
 - ⇒ Si possible obtenir certains arguments supplémentaires en faveur ou non d'une cause auto-immune avant de programmer la biopsie (idéalement avant la date d'endoscopie pour ainsi faire la biopsie en même temps) : dosage des IgG, des auto-anticorps et faire une imagerie hépatique (MRCP, écho)
 - ⇒ Dans tous les cas, garder un seuil décisionnel très bas pour réaliser une biopsie hépatique.
- La majorité des données et des traitements étant cherchés chez l'adulte, une collaboration est nécessaire.

II. ATRESIE DES VOIES BILIAIRES (AVB)

Session keynote lecture « Surgical challenges in children with liver disease from Kasai to liver transplant and beyond »:

Parmi les messages véhiculés lors de cette présentation :

- Stagnation de la survie post-Kasai autour de 90% depuis 30 ans. Le problème étant toujours le retard de suspicion diagnostique, donc de confirmation du diagnostic et au final de la chirurgie pour AVB.
- La survie avec foie natif est fortement liée au délai de la chirurgie : le délai de moins de 30 jours est l'objectif à viser !
 - Toutes les études faites dans différents pays (dont une en France sur 1429 patients entre 1986 et 2015, F.Martina JPGN 2019) montrent des courbes de survie significativement supérieures en cas de Kasai fait avant 30 jours de vie comparées à plus tard (y compris avant 60 jours).
- La mise en place d'échelles de coloration des selles est efficace pour reconnaître la majorité des AVB mais conduit rarement à un Kasai avant 30 jours (notamment car les bébés ne sont pas systématiquement revus par un médecin ou que la question de la couleur des selles n'est pas toujours posée aux parents à chaque suivi).



Avec le soutien institutionnel de



- Par contre, la réalisation d'un dosage de bilirubine sanguine systématique à J3 de vie a montré une amélioration, avec plus de 57% des Kasai faits avant 30 jours contre seulement 12,5% faits avant la mise en place du dépistage systématique avec un taux de succès de 78,9% versus 41,7%, et un taux de survie avec foie natif à 1 an de 94,7% versus 70,8%.
- Actuellement 40% des patients AVB auront besoin d'une transplantation avant 5 ans et 60% avant 18 ans.

AVB et transplantation hépatique

Le taux de survie après transplantation hépatique est stable depuis 20 ans et les nourrissons de moins de 6 mois sont les plus à risque de décès.

Il est important de :

- Optimiser les conditions (patient en bon état nutritionnel à domicile plutôt que patient critique en réanimation...) avant la transplantation hépatique et d'anticiper l'échec de Kasai pour réduire les temps d'attente de greffe hépatique.
- Diminuer les complications techniques : 15 % de décès précoces à cause de complications techniques.
- Prévenir les complications secondaires, survenant le plus souvent dans les premiers mois post transplantation : problème vasculaire, dysfonction de greffon... Une étude suggère qu'en prévenant les risques de complications par des techniques microvasculaires ou par la mise en place d'une anticoagulation, le taux de survie pourrait être augmenté à 96%.

Au total, la survie globale des patients atteints d'atrésie des voies biliaires pourrait être améliorée par :

- Un dépistage systématique universel
- Une opération de Kasai avant 30 jours de vie
- Une reconnaissance anticipée des signes d'échec de Kasai.
- Un adressage rapide à un centre transplantateur en cas d'échec de Kasai
- Une transplantation hépatique dans des conditions optimales
- Un taux de complications post-transplantation bas

Optimizing growth in biliary atresia. S.Mancell (UK)

L'AVB est responsable d'une malabsorption des graisses, et donc à risque de mauvaise croissance. Les patients ayant une AVB sont plus petits à 2 ans.

Optimiser la croissance est important pour le neurodéveloppement et pour diminuer la morbi-mortalité.

Un moins bon état nutritionnel est associé à une morbi-mortalité post transplantation et une durée de séjour plus importantes.

Pour optimiser la croissance, il faut :

- Réduire la malabsorption et réduire le catabolisme.
- Augmenter les apports : 120- 150% des besoins normaux
- Supplémenter en TCM (triglycérides à chaîne moyenne)
- Encourager l'allaitement maternel (TCM)

BOURSE JEUNE REPORTER





Avec le soutien institutionnel de



- Préserver la masse maigre en évitant le jeûne
- Supplémentation en BCAA (acides aminés à chaînes ramifiées)
- Travailler en équipe : diététicienne
- Surveiller la croissance
- Ne pas hésiter à avoir recours à la nutrition entérale.

Portal Hypertension: How to manage common and uncommon complications? A.Di Giorgio (Italy)

La plupart des patients atteints d'AVB développent une fibrose évoluant vers la cirrhose hépatique et l'hypertension portale, que le Kasai soit un succès ou un échec.

Les complications principales sont causées par :

- L'augmentation des résistances intra-hépatiques causant ascite et hypersplénisme.
- Le développement de vaisseaux collatéraux porto-systémiques responsables des varices, de l'encéphalopathie hépatique, du syndrome hépato-pulmonaire et du syndrome porto-pulmonaire.

1) Les varices gastro-intestinales : source de saignement avec plusieurs options thérapeutiques

○ **Traitements médicamenteux**

Les β bloquants (propranolol) ne sont pas recommandés car peu de données, et pas d'essai d'efficacité. Ils peuvent être discutés dans certaines indications : varices gastriques, intestinales, jéjunales.

○ **Traitements endoscopiques :**

- Prophylaxie primaire :

Pas de recommandation d'un traitement endoscopique en prophylaxie primaire chez les enfants présentant une hypertension portale car peu de signes endoscopiques prédictifs d'un risque de saignement, et tolérance non étudiée.

Une étude multivariée prospective réalisée en 2010 a démontré une association entre risque de saignement et signes endoscopiques, ascite et INR allongé chez les enfants atteints d'atrésie des voies biliaires. Les auteurs recommandaient donc que les enfants avec AVB ayant à la fois des varices œsophagiennes avec des signes rouges et/ou des varices gastriques au niveau du cardia devaient recevoir une prophylaxie primaire en prévention d'un saignement. La prophylaxie primaire endoscopique est efficace et sûre mais la décision doit être contrebalancée avec le faible taux de saignement primaire et de mortalité.

- Prophylaxie secondaire :

La prophylaxie secondaire est recommandée pour prévenir d'un éventuel deuxième épisode de saignement.

Si échec d'éradication des varices, une approche alternative doit être étudiée.

○ **Procédure radiologique**

BOURSE JEUNE REPORTER



TIPS : stent entre la veine porte et la veine hépatique. Option si échec des traitements médicamenteux et endoscopiques.

Les TIPS ne sont pas une solution permanente, mais sont intéressants pour retarder la transplantation hépatique.

Ils sont indiqués dans :

- Les saignements ou varices œsogastriques récurrentes
- Les saignements récurrents de varices intestinales ou jéjunales

2) Ascite :

Les traitements principaux reposent sur :

- Régime hypo sodé et diurétique
- Perfusion d'albumine
- TIPS
- Transplantation hépatique si ascite persistante avec cholestase sévère ou altération sévère de la fonction hépatique.

3) Syndrome hépato-rénal

Peu fréquent en pédiatrique.

Il est caractérisé par une insuffisance rénale chez les patients ayant conjointement une insuffisance hépatique et une hypertension portale.

Les traitements médicamenteux reposent sur les vasoconstricteurs (terlipressine).

Les facteurs de risques principaux du syndrome hépato-rénal sont les saignements gastro-intestinaux, les infections de liquide d'ascite et la vancomycine à dose toxique.

4) Complications vasculaires pulmonaires

- Syndrome porto-pulmonaire
 - Combinaison d'une hypertension portale avec une HTAP
 - Complication rare
 - Seule option thérapeutique : transplantation hépatique. Mais une tension artérielle pulmonaire élevée > 50 mm Hg est une contre-indication à la transplantation hépatique car associée à un taux de mortalité de 100% en per-opératoire.
 - AVB avec HTP = échographie cardiaque annuelle.
 - Syndrome hépato-pulmonaire
 - Recherche de cette complication chez tous les patients AVB
 - Par saturation ou gaz du sang (gradient alvéolo-artériel en oxygène > 15 mm Hg), ETT ou scintigraphie.
 - Signes cliniques : cyanose, dyspnée, hippocratisme digital

III. SESSION SPÉCIALE "HEPATITIS OF UNKNOWN ETIOLOGY"

- Définition : < 16 ans, élévation ALT/AST > 500 UI/L, non VHA, VHB, VHE

- Épidémiologie : depuis octobre 2021, 449 cas dans 20 pays. Age surtout 5-10 ans. 30% avec nécessité de soins intensifs, 8,4% avec nécessité de transplantation hépatique et une dizaine de décès.
- Des prodromes digestifs semblent fréquents mais complètement non spécifiques puisqu'assez communs à toutes infections virales : diarrhée, nausées +/- ictère, symptômes respiratoires, fatigue.
- L'étiologie reste très incertaine ; une cause virale est suspectée mais il y a des variations de souches et de virus selon les pays : adénovirus 41F ou adénovirus type 2, Pegvirus.
- Le traitement est principalement celui d'une hépatite aigüe. Une étude a rapporté 9 patients avec insuffisance hépatique aigüe et PCR adénovirus positive traités par Cidofovir, permettant une réduction rapide du taux d'adénovirus circulant et aucun patient n'a eu de récurrence d'hépatite associée à l'adénovirus post-transplantation.
- A ce jour il semble toutefois difficile de trancher s'il y a réellement une épidémie. En effet, le nombre de cas d'hépatite aigüe a augmenté au Royaume Uni mais ce n'est pas (encore ?) le cas aux USA ou dans le reste de l'Europe. L'ESPGHAN propose une étude au sein des différents centres de transplantation et d'hépatologie pour collecter et analyser les données afin d'établir si possible des stratégies diagnostiques, préventives et thérapeutiques.

IV. QUELQUES POINTS A RETENIR DES DIFFERENTES SESSIONS :

- **IBAT Inhibitors :**

Il y a eu plusieurs présentations concernant les traitements *IBAT* inhibitor (*ileal bile acid transporter*) bloquant la réabsorption des acides biliaires au niveau iléal et empêchant le cycle entéro-hépatique de se faire complètement. L'utilisation ces traitements a été approuvée pour le syndrome d'Alagille (Maralixibat, laboratoire Mirum) et certaines PFIC (Odevixibat, laboratoire Albireo Pharma). Plusieurs études sont en cours pour élargir leurs indications (PFIC, atésie des voies biliaires, cholestase gravidique...)

- « *Predictor of 6-year event free survival in patient with Alagille syndrome treated with maralixibat, an IBAT inhibitor* », R. Sokol : > 75% des patients traités n'ont pas eu de complication ni de nécessité de transplantation après 6 ans de traitement par Maralixibat. Les facteurs de meilleur pronostic à long terme étaient la présence d'une réponse à 48 semaines (baisse de la bilirubine et des acides biliaires et amélioration du prurit) et un âge plus élevé du patient (en sachant que l'étude n'a pas inclus les enfants de moins de 6 mois, pouvant donc possiblement supposer d'une évolution favorable en lien avec l'histoire naturelle de la maladie).
- « *Maralixibat-treated patients with Alagille syndrome demonstrate improved event-free survival in a natural history comparaison with patients from eth GALA database* », B. Hansen : taux de survie sans évènement à 6 ans amélioré (réduction de 70% des évènements) comparativement à l'étude de cohorte historique.

- **Transplantation hépatique :**



Avec le soutien institutionnel de



Il y a eu plusieurs présentations orales concernant les résultats de l'étude multicentrique internationale ChilsFree ayant inclus 290 patients greffés de foie âgés de moins de 18 ans. (« *All is not better without steroids – clinical results from Chilsfree cohort study* », I.Goldschmidt,)

- A 1 an post-greffe : taux de survie 98%, survie greffon 93%.
- Schéma initial d'immunosuppression en post-greffe : Tacrolimus seul 50%, tacro + CTC 30% et tacro + MMF 10%.
- Principales complications : biliaires (15,8%), vasculaires (11,3%), pas de PTLD, 33% des patients ont au moins eu 1 épisode de rejet aigu, plus fréquent chez patients sous tacrolimus seul (45%) versus tacrolimus + corticostéroïdes (15%).
- Concernant l'HTA : 20% des patients ont un traitement anti HTA sans différence significative entre les groupe tacro seul et tacro + corticostéroïdes.
- 55% des patients traités initialement sans corticostéroïdes n'ont pas eu de rejet à 1 an et n'ont donc jamais eu besoin de recevoir de corticothérapie.
- A 1 an, 40% des patients inclus n'ont jamais reçu de corticostéroïdes (uniquement tacro +/- MMF).
- A partir de cette cohorte, il y a aussi eu des études concernant le profil cytokinique des patients. Ils ont notamment retrouvé qu'il y avait significativement moins de cytokines pro-inflammatoires chez les patients traités par tacrolimus + corticostéroïdes. Les patients ayant eu un ou des rejets aigus avaient des profils cytokiniques significativement différents de ceux n'en n'ayant pas eu. Toutefois ces données n'ont pour le moment pas d'application en pratique courante.

Pour poursuivre dans le registre de la greffe hépatique, voici quelques présentations sur ce sujet :

- « *Outcome and treatment of hepatitis E virus infection in 9 paediatric liver transplant recipients* », C Marbach :

9 patients greffés, d'âge médian de 8,3 ans, ayant développé une hépatite E dans un délai médian de 6,5 ans post-transplantation (de 0,1 à 16,3 ans). Le diagnostic a principalement été posé secondairement à la découverte d'une élévation des transaminases chez des patients asymptomatiques. Sept patients ont eu une évaluation de la fibrose qui n'a pas révélé d'aggravation en pré et post infection. 4 patients ont éliminé le virus spontanément sans aucune intervention thérapeutique (PCR négative à 6 mois), 4 patients ont une baisse de leur traitement immunosuppresseur en 1^{ère} intention dont 3 ont dû recevoir secondairement de la Ribavarine en raison d'une persistance d'élévation des transaminases et d'une PCR positive. Un patient a été traité par Ribavarine dès le résultat de la PCR positive en raison d'ALT très élevées (> 10N). Pour les 4 patients traités, le résultat a été très favorable avec élimination du virus après 1 mois de traitement, des bilans hépatiques normaux et une absence de rechute.

- Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (HTA 25%, surpoids/obésité 67%, dyslipidémie 30%) et non-classiques (anémie 27%, micro-inflammation 33%, atteinte rénale jusqu'à 40%) sont fréquents en post-transplantation. Malheureusement la présence de ces facteurs de risques dès l'enfance est significativement associée à des facteurs de risques cardiovasculaires élevés chez l'adulte.

BOURSE JEUNE REPORTER



- « *Are protocol liver graft biopsies after pediatric liver transplantation useful? A single center experience over 20 year* » E. Wischlen :

A Lyon, 351 biopsies de greffon ont été réalisées sur 20 ans selon le protocole local (biopsie planifiée à 1 an, 5 ans puis tous les 5 ans jusqu'à 25 ans post-transplantation).

Dans 75% des cas, le résultat n'a entraîné aucune modification thérapeutique. Il y a eu 21,7% de rejets dont 6% dits « silencieux », nécessitant une augmentation de l'immunosuppression. Il y avait significativement plus de changements thérapeutiques après la biopsie faite à 1 an comparativement à toutes les autres.

Concernant les facteurs associés à une plus grande probabilité de changement thérapeutique, on retrouvait :

- Des résultats biologiques (OR 2,8) ou radiologiques (OR 2,06) anormaux au moment de la biopsie
- Des antécédents de rejet (OR 2,22) ou d'infection bactérienne (OR 2,03) dans les 5 années précédentes.

En conclusion, il est donc proposé de modifier le protocole : biopsies à 1, 5 et 10 ans puis tous les 5 à 10 ans en fonction de la présence ou non de facteurs de risque.

- **Concernant les atteintes hépatiques dans le COVID :**

- « *Liver involvement in COVID 19 related pediatric multisystem inflammatory syndrome: a single center experience* », I. Battagliere (Italie)

Etude italienne incluant 55 enfants ayant présenté un PIMS (syndrome inflammatoire multi systémique de l'enfant) entre 09/2020 et 09/2021.

L'étude étudiait les différences entre les enfants présentant un PIMS avec atteinte hépatique (ASAT et ALAT > 40 U/L, sévère si ALAT > 200 U/L) et les enfants présentant un PIMS sans atteinte hépatique.

En conclusion, l'étude retrouvait que l'atteinte hépatique étaient fréquente chez les enfants présentant un PIMS, et qu'elle semblait être liée à un phénotype plus sévère et à un plus haut risque d'atteinte cardiaque, mais sans représenter un facteur de risque de mauvais pronostic à long terme. Les atteintes hépatiques et la stéatose retrouvées chez 25% des patients dans l'étude, étaient résolutive en 1 mois.

- **Thérapie génique**

Et pour finir, sur une note positive avec des résultats encourageants et pleins d'espoir : la maladie de Crigler Najjar (mutation du gène UCGT1A1) avait jusqu'à ce jour pour seul traitement curatif la transplantation hépatique. En Italie, 5 patients adultes ont reçu une thérapie génique GNT0003 avec vecteur par adénovirus (AAV8) sous couvert d'une immunomodulation associant corticoïdes et sirolimus. Les résultats étaient satisfaisants : parmi les 3 patients ayant reçu une dose élevée, l'expression du gène a été restaurée et la photothérapie a pu être arrêtée. Il n'y avait pas de complication sévère. Toutefois, tous les patients se sont immunisés contre le vecteur viral ne permettant donc pas une 2^{ème} administration en cas de perte d'efficacité dans le futur. Par ailleurs, il semblerait que les patients aient tous conservé un traitement par Sirolimus jusqu'à la fin de l'étude. (Présentation « *Gene therapy for Crigler Najjar syndrome* » L. D'antiga)



Avec le soutien institutionnel de



Nous tenons à remercier le Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique ainsi que le laboratoire Mirum pour leur soutien et leur confiance dans notre rôle de jeunes reporters lors de ce congrès ESPGHAN 2022.

Chloé Girard (chloe.gir@gmail.com, fellow CHU Sainte-Justine, Montréal, future praticien hospitalier CHU Toulouse)

Juliette Viart (juliette.viart.etu@univ-lille.fr, docteur Junior CHU Lille)



BOURSE JEUNE REPORTER

