



Congrès GFHGNP 2023

Bruxelles

Jeunes reporters

Marie-Alix Chansou

1 - HISTOIRE DE LA THERAPIE CELLULAIRE EN HEPATOLOGIE (Etienne Sokal, Bruxelles) :

L'histoire commence au début des années 2000 avec une présentation en congrès à Chicago d'une alternative à la greffe de foie. La première réalisation de greffe d'hépatocytes à lieu à Chicago en 2001. L'espoir était de corriger des maladies métaboliques en injectant des hépatocytes sains dans un foie malade. La première expérience avait montré la disparition des acides biliaires anormaux et des marqueurs pathologiques. Les expériences suivantes portaient chez des patients ayant un déficit du cycle de l'urée et montraient une amélioration. En 2005 on découvre des cellules souches dérivés des hépatocytes qui se différencient en cellules proches des hépatocytes. Cela représente alors un espoir, une nouvelle cellule pourrait remplacer les hépatocytes malades. Les premières cultures sont faites à Saint-Luc (Bruxelles) et le premier malade était suivi à l'hôpital Necker pour un déficit en OCT. Les résultats ne sont pas comparables avec une greffe de foie mais cela pourrait apporter une correction enzymatique à minima. Les premières études ont montré une sécurité d'emploi chez les enfants. Le principe du traitement est une infusion de cellules souches par voie veineuse périphérique avec un « homing » hépatique. Ces études ont également montré des mécanismes d'action dans les affections inflammatoires. Les maladies hépatiques létales étaient les principales cibles thérapeutiques, il s'agissait de patient ayant une défaillance hépatique aigue sur une hépatopathie chronique (acute-on-chronic Liver Failure = ACLF) (1). La première étude clinique de tolérance (IIA) chez les patients adultes a montré une parfaite tolérance du produit. On retrouvait des signes préliminaires d'efficacité même si l'étude était non contrôlée (baisse des scores Meld, Child Puhg, et des paramètres inflammatoires) avec une tendance à l'amélioration de la synthèse d'albumine et l'absence de dégradation de la fonction rénale.

Une étude de phase IIB est en cours contre placebo. Les patients inclus doivent présenter une ACLF évoluant depuis plus de 7 jours car il existe des cas de guérisons spontanées. Deux infusions cellulaires sont réalisées avec une évaluation de la survie à 28 jours. L'objectif est une amélioration de la survie d'au moins 15 %. 100 patients sont inclus à ce jour. Les résultats seront peut-être présentés lors d'un prochain congrès.





2 - SUCCES DE LA TRANSITION DE LA PEDIATRIE A LA MEDECINE ADULTE (Sarah Mongbo, Lille) :

La transition des patients vers la médecine adulte est un moment clé dans les maladies chroniques à début pédiatrique. Les maladies hépatiques pédiatriques sont des pathologies rares, avec un suivi dans les centres de références et CHU. Les études récentes ont montré l'importance d'une transition formalisée dans l'histoire naturelle de la maladie(2).

C'est dans ce contexte que l'équipe de Lille a réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique au CHU de Lille. Les enfants inclus avaient une hépatopathie chronique avec au moins deux consultations pédiatriques sur au moins 1 an entre 1997 et 2019 et une transition vers un hépatologue adulte du CHU de Lille depuis au moins 2 ans. L'échec de la transition était défini comme le décès ou la rupture de suivi ou des complications liées à une inobservance thérapeutique (Hyperplasie nodulaire focale, majoration d'une cirrhose ou d'une hypertension portale, majoration des marqueurs biologiques d'hépatopathie). Il n'y avait pas obligatoirement de consultation conjointe.

Environ 100 patients ont été inclus soit 60 % de la population éligible. Les deux groupes succès et échec étaient similaires pour les données suivantes : âge au diagnostic, durée moyenne du suivi avant la transition, caractère instable ou compliqué de la maladie. Les différences entre les deux groupes étaient la distance entre le domicile et l'hôpital et l'inobservance thérapeutique. Concernant les modalités de transition il n'y avait pas de différence concernant l'âge de la transition, et la date par rapport au Baccalauréat.

La prévalence d'échec était de 24 % (n=22), en majorité une rupture de suivi. Deux facteurs de risques étaient significatifs : une **consultation manquée** augmentait le risque d'échec de la transition de 2,8 et une **inobservance thérapeutique avant la transition** de 3,5. L'analyse de l'évolution sur plusieurs années montrait une diminution des échecs au fil du temps.

3 - EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DEFICIT EN A1 AT (Hélène Jeanpetit, Lyon)

Le déficit en alpha 1 anti trypsine est une maladie génétique de transmission autosomique-récessive (gène SERPINA1) avec une atteinte hépatique et pulmonaire. L'atteinte hépatique est secondaire à un défaut de repliement de l'alpha 1 anti trypsine et une accumulation dans le réticulum endoplasmique. La maladie peut se manifester par une cholestase néonatale transitoire, une cytololyse chronique avec une hépatomégalie et dans de rares cas des cirrhoses avec hypertension portale.

Le gold standard pour recherche une **fibrose** est la biopsie hépatique qui reste une méthode invasive avec une morbi mortalité non nulle. L'étude s'intéressait à une méthode **non invasive** pour évaluer la fibrose : le fibroscan® ou élastométrie impulsionnelle, une méthode utilisée en pratique courante chez les patients adultes. En pédiatrie cette technique est de plus en plus utilisée mais il n'y a pas de consensus concernant les **valeurs seuils**. L'étude s'intéressait également à des scores biologiques non validés chez l'enfant : le score APRI (transaminases et plaquettes) et le score FIB-4 (âge, transaminases, plaquettes).





Les patients ont été inclus de manière rétrospective au CHU de Lyon à partir de 2009. Il s'agissait de patients qui avaient au moins une mesure valide d'élastométrie au cours leur suivi. Les critères d'exclusion étaient les comorbidités hépatiques ou un antécédent de greffe hépatique.

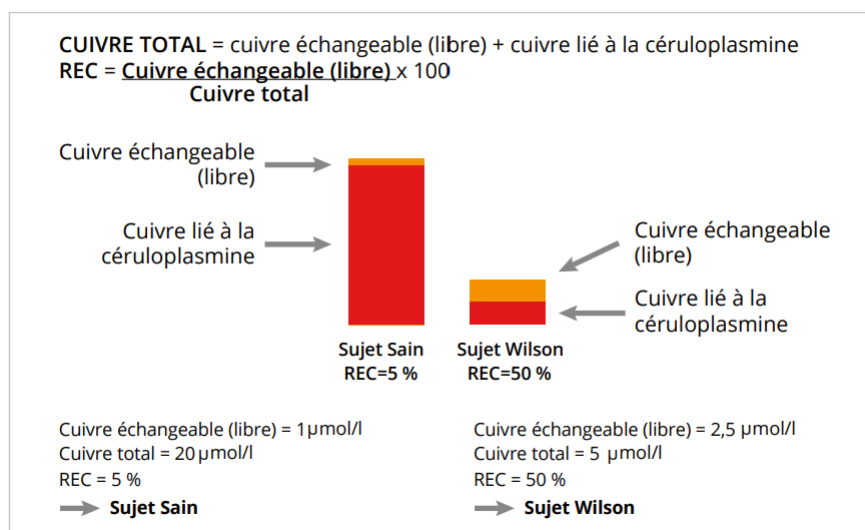
Deux groupes ont été réalisés selon la présence ou non d'une hypertension portale (splénomégalie clinique ou échographique, plaquettes < 150 G/L, varices œsophagiennes). Cinquante patients ont été inclus avec 89 mesures d'élastométrie disponibles. Sept patients avaient une hypertension portale, ils étaient tous de phénotype PiZ. Les résultats du fibroskan retrouvaient une différence significative entre les deux groupes avec une médiane à **15,8 contre 4,2 kPa**. Il existait une corrélation significative entre la valeur d'élastométrie et les marqueurs biologiques d'hypertension portale. Cette corrélation était retrouvée pour le score d'APRI.

Les résultats ont permis de proposer un seuil de 7,1 Kpa avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 85 %.

Take home message : une élastométrie élevée est associée à des signes d'hypertension portale, un seuil de 7,1 kPa apparaît cohérent avec les différentes études pédiatriques qui retrouvaient des seuils entre 6,8 et 7,3 KPa (3–5). Le Score APRI semble avoir de bonnes performances, le score FIB 4 apparaît moins précis.

4 - PERFORMANCE DU CUIVRE ECHANGEABLE POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE WILSON DANS L'INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE (Eduardo Couchonnal, CHU Lyon)

Rappel concernant le cuivre sérique : une partie du cuivre est libre, liée à la céruléoplasmine en majorité chez les patients sains, et une partie dite échangeable, faiblement liée à l'albumine. Chez les patients porteurs de la maladie de Wilson, le cuivre se trouve en majorité sous forme échangeable. Le rapport REC ou cuivre échangeable relatif est < 10 % chez les patients sains et supérieur à 15-18 % chez les patients ayant une maladie de Wilson (6). La spécificité et la sensibilité sont proches de 100 % dans les études (7).





Peu d'études ont été faites en contexte d'insuffisance hépatique aigue. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée entre novembre 2011 et décembre 2021. Ont été inclus les enfants ayant un diagnostic d'insuffisance hépatique aigue avec une détermination du REC possible.

Résultats : 31 patients ont été inclus, 22 n'avaient pas de maladie de Wilson. Les patients avec une maladie de Wilson avaient des transaminases et une céruléoplasmine plus basse que les autres patients. L'anémie hémolytique était une donnée peu sensible pour le diagnostic. Le REC avait une sensibilité et une spécificité à 100 %, le taux de céruléoplasmine inférieur à 0,2 g/l avait une sensibilité de 100 % mais une spécificité de 72 %.

Take home message : la performance du REC reste valable pour le diagnostic de maladie de Wilson dans une population d'insuffisance hépatique aigue. Cette performance ne dépend pas de l'âge. La limite reste celle de l'indisponibilité du REC dans certains centres.

5 - SANTE BUCCODENTAIRE CHEZ LES ENFANTS SUIVIS POUR UN SYNDROME D'ALAGILLE (Alexandre Fabre, Marseille)

La santé buccodentaire est un reflet social important et peut avoir un impact majeur pour les patients. Pour rappel, le syndrome d'Alagille associe avec une pénétrance variable une dysmorphie caractéristique, une cholestase, une atteinte ophtalmologique, et vertébrale. La cholestase lors des premiers mois de vie est responsable d'une coloration dentaire. A Marseille une consultation dentaire a été mise en place dans le cadre du bilan pré greffe. Une étude rétrospective a été réalisée à partir des données de cette consultation. Au total 9 patients ont été inclus. Le sexe ratio était équilibré, l'âge médian était de 11 ans. Les dentures étaient temporaires, mixtes ou définitives.

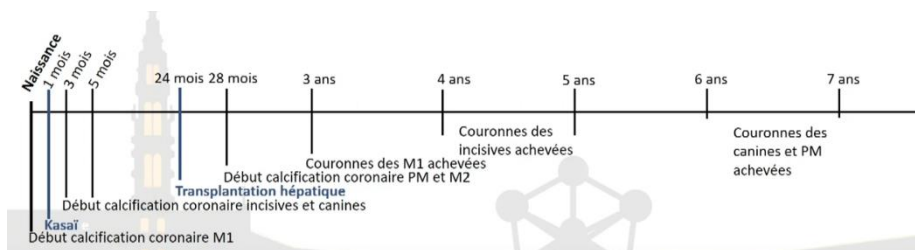
Résultats : L'hygiène était insuffisante avec la présence de plaques dentaires ou tartre dans 67 % des cas, le parodonte était inflammatoire dans 55 % des cas. Concernant les dents, des lésions carieuses actives ou soignées étaient retrouvées dans 45 % des cas (*vs population générale 33 % des enfants de moins de 6 ans , 45 % après 6 ans*). La coloration dentaire concernait 45 % des enfants. On retrouvait une anomalie de forme dans 44 % des cas.

Le syndrome d'Alagille est décrit depuis plus de 50 ans mais les anomalies dentaires associées sont peu décrites. On retrouve dans la littérature huit cas rapportés. Le suivi dentaire de ces patients apparaît essentiel, les atteintes peuvent être liées aux anomalies maxillaires, à la cholestase ou médicamenteuse. Le développement de centres de référence dentaire avec des filières spécifiques apparaît utile.



6 - LA DYSCROMIE DENTAIRE EST CORRELEE A L'INTENSITE DE L'HYPERBILIRUBINEMIE EN CAS DE CHOLESTASE NEONATALE ET IMPACTE LA QUALITE DU SOURIRE A L'ADOLESCENCE (Nolwenn Laborde, Toulouse)

Lors des cholestases néonatales des dépôts de bilirubine se font au niveau du tissu dentaire en formation avec des calcifications des dents définitives dès la naissance et les premiers mois de vie. On peut dater le pic d'hyper bilirubinémie en fonction de la coloration des dents. Voici ci-dessous l'exemple d'une adolescente suivie pour une atésie des voies biliaires avec



intervention de Kasai à un mois de vie avec échec puis transplantation hépatique à 24 mois.



Il existe une discordance entre l'impact et le préjudice esthétique pour les patients et l'intérêt des soignants (< 30 publications depuis 50 ans).

Une étude a été réalisée dans le cadre d'une thèse de dentaire en 2022 à Toulouse à partir d'entretiens semi dirigés. On retrouvait un impact fort des dyschromies dentaires sur la qualité de vie : affectif (*peur de ne pas se marier*), professionnel, social, finance (*cout des techniques de blanchissement*), regard des autres.

En complément, une étude préliminaire rétrospective monocentrique a été menée au CHU de Toulouse portant sur les patients ayant une atésie des voies biliaires âgés de 8 à 18 ans pour évaluer la dyschromie dentaire avec recueil de la concentration de bilirubine dans les 3 premiers années de vie.

Résultats : 16 patients ont été inclus, avec un âge moyen au Kasai de 52 jours, dont 9 échecs. Tous les patients ont été transplantés à un âge médian de 1,5 ans. Les enfants ayant des dents colorées avaient un temps d'ictère plus long et un pic de bilirubine significativement plus élevé. **La dyschromie dentaire est donc corrélée à l'intensité et la durée de l'hyper bilirubinémie.**

Une étude nationale est en cours d'élaboration avec le soutien des associations de patients pour évaluer la prévalence et l'impact de la dyschromie dentaire. Le but serait de porter ces résultats aux autorités afin de demander une réhabilitation dentaire dans le cadre de l'ALD.

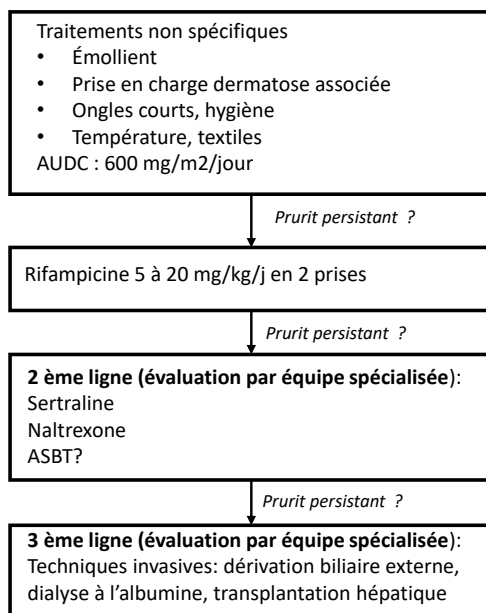
7 - EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ODEVIXIBAT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME D'ALAGILLE, PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ETUDE ASSERT PHASE 3 (Mathias Ruiz, Chu Lyon)

Le syndrome d'Alagille est une maladie autosomique dominante causée par des mutations du gène JAG1 ou NOTCH2. Il associe avec une pénétrance variable : une dysmorphie faciale, un embryotoxon postérieur, des anomalies cardiaques, des vertèbres en aile de papillon, une paucité des voies biliaires intra hépatiques, des anomalies vasculaires et rénales. L'atteinte

Rappel de la prise en charge du prurit cholestatique de l'enfant (Pr Gonzales)

hépatique

engendre un prurit très invalidant pour les patients.



Critères d'évaluations
 EVA
 lésions grattages
 réveils nocturnes

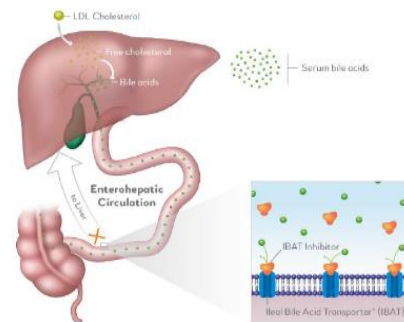


Figure 2: Role of IBAT in the Enterohepatic Circulation of Bile Acids.

EMA/319560/2021

Depuis plusieurs années de nouvelles molécules ont été développées : **les inhibiteurs de la recapture des acides biliaires**. Ils agissent au niveau iléal et interrompent le cycle entéro-hépatique et diminuent la circulation des acides biliaires circulants. Leur efficacité est désormais prouvée dans les PFIC.

L'étude ASSERT était une étude de phase 3 en double aveugle et évaluait l'efficacité de l'odexivibat par voie orale chez des patients atteints d'un syndrome d'Alagille. 52 patients ont été inclus, ils étaient âgés de 6 mois à 15 ans et avaient un antécédent de prurit et une



élévation des acides biliaires sériques. 35 patients étaient traités par odexibat 120 µg/kg/jour et 17 par placebo. Une évaluation était réalisée à 21 et à 24 semaines. **Résultats :** Les scores de prurit étaient améliorés de manière significative à **6 mois** par rapport au groupe Placebo. Cette amélioration était précoce et durable dans le temps. La concentration des acides biliaires était diminuée de manière significative à 6 mois. On notait également une amélioration des paramètres du sommeil. Le traitement avait une très bonne tolérance, on retrouvait parfois une légère augmentation des ALAT sans critères d'hépatotoxicité (augmentation transaminases et bilirubine).

Take home message : L'odexibat permet une amélioration significative du prurit chez les enfants suivis pour un syndrome d'Alagille et est très bien toléré. L'obtention de l'AMM est en cours pour l'odexibat dans le syndrome d'Alagille.

8 - HEPATITES AIGUES SEVERES D'ORIGINES PEDIATRIQUES (Alexandre Fabre, Marseille) :

Retour chronologique sur la mystérieuse épidémie d'hépatites pédiatriques dans le contexte de la pandémie sars cov 2. La particularité de cet événement est que nous avons été alerté via les médias. Les publications scientifiques sont arrivées dans un second temps. L'OMS donne les premières alertes les jours suivants : 10 cas le 8 avril puis 74 cas à partir du 14 avril. Les cas sont initialement définis de la manière suivante : **patients < 16 ans avec des transaminases supérieures à 500 UI/L et une exclusion des virus A/B/C/E**. La première publication, écossaise, date d'avril 2022 (8) incluant 13 enfants dont un enfant qui a eu une transplantation hépatique dans les suites. Il n'y avait pas de différence en terme de sexe. L'âge médian était de 9,2 ans. Il semblait exister un tableau digestif les semaines précédentes sans notion de fièvre. L'adénovirus était retrouvé dans 1/3 des cas. Début mai une autre publication américaine rapportait le cas de 9 ans enfants dans l'Alabama dont 2 ayant nécessité une transplantation hépatique. 100% des cas avaient un adénovirus et un peu d'EBV avec une probable réaction croisée (9). Dès fin avril la courbe épidémique semblait décroissante. Les publications se poursuivent avec en complément des bulletins épidémiologiques réguliers.

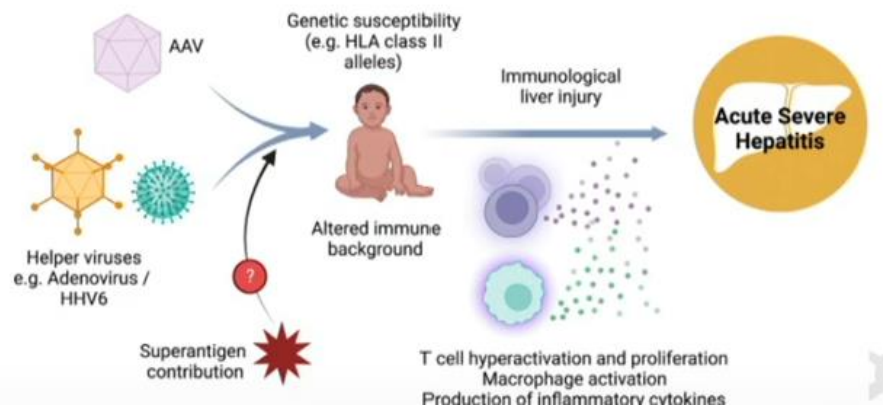
On retrouve 3 publications principales. La première est britannique avec 9 cas et 58 contrôles et des études méta génomiques retrouvant la présence d'adénovirus chez tous les cas et la présence d'un HLA DRB1*04:01 (10). Les deux autres publications (11,12) confirmaient ces résultats. Concernant l'adénovirus on rappelle qu'il s'agit d'un virus ADN simple brin qui a besoin d'un autre virus pour se répliquer et est très utilisé comme vecteur en thérapie génique.



Le tableau clinique semble être celui d'une hépatite cholestatique avec des signes digestifs, l'âge médian proche de 3 ans, et un taux de transplantation élevé de 7 %.

Sur le plan infectieux l'adénovirus est rapporté dans plusieurs publications. Les hypothèses évoquées sont les suivantes :

nouvelle forme d'adénovirus ? cofacteur ? toxine ? Sars cov 2 ? dette immunitaire ? Le modèle actuel semble pluri factoriel (cf schéma).



Le problème est que les cas ont été définis de manière très large avec toute hépatite non A et E avec des transaminases > 500 U/L.

A-t-on réellement eu à faire à une pandémie ? La situation est peu claire et on retrouve une disparité dans les cas rapportés selon les pays (Royaume-Unis, Espagne). Au Royaume Uni le taux de transplantation hépatique a augmenté de 12 %, **aucune augmentation n'a été retrouvé en France**. Pour rappel 30 % des insuffisances hépatiques pédiatriques n'ont pas d'étiologie retrouvée.

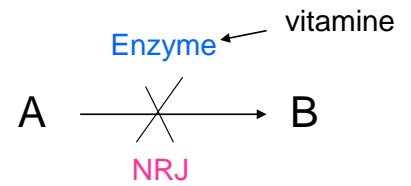
En 2022 une publication de l'ESPGHAN (13) rappelait le bilan à réaliser en cas d'hépatite aigue pédiatrique :

Bilan infectieux proposé en cas d'hépatite aigue pédiatrique	PCR virales : adénovirus, entérovirus, CMV, EBV, HSV, VHA, VHC, VHE, VHC, HHV6/7 Sérologies : VHA/B/C/E , CMV, EBV, COVID Hémocultures PCR virus respiratoires PCR selles : adénovirus, sapovirus, norovirus, entérovirus
Bilan étiologique non infectieux	AAN, anti muscle lisse, LKM1, cytosol type 1, IgG Céruléoplasmine, cuivre urinaire des 24 heures Maladie coeliaque Bilan métabolique Recherches toxicologiques

Take home message : événement incertain dont l'incidence est faible en France et critères d'inclusion des cas larges.

9 - HEPATITES AIGUES METABOLIQUES (Nolwenn Laborde, Toulouse)

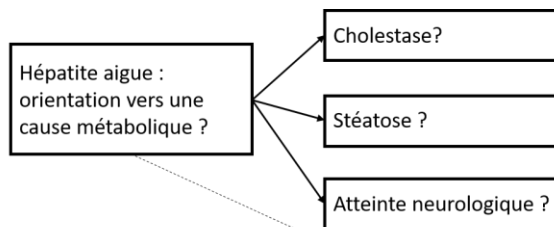
Rappel sur les maladies métaboliques : maladies rares d'origine génétique, souvent causées par des déficits enzymatiques. Le schéma rappelle qu'il peut y avoir des maladies d'accumulation (accumulation A) avec souvent un intervalle libre et des déficit énergétiques (B), il existe également des maladies liées à des molécules complexes (non représentées sur le schéma).



Ces maladies peuvent se révéler à tout âge ! En période néonatale pour les déficits complets jusqu'à l'âge adulte pour les formes partielles. Certaines maladies sont encore peu connues.

Les maladies peuvent être à révélation hépatique. On prend ici l'exemple des hépatites aiguës qui seront définies comme une augmentation rapide et importante des transaminases à plus de 10 fois la normale. Les trois principaux éléments pouvant orienter vers le diagnostic d'hépatite aiguë métabolique sont la présence **d'une cholestase, d'une stéatose hépatique et d'une atteinte neurologique.**

La plupart de ces maladies sont traitables, les diagnostiquer est donc un enjeu thérapeutique. « Sur traiter n'est jamais toxique ».



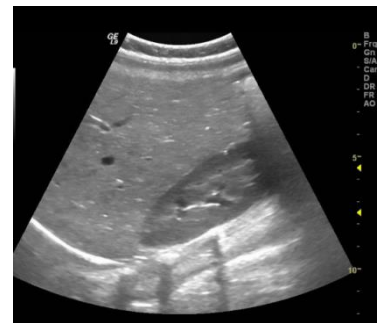
- Les différentes formes:
- Avec IHA
 - Syndrome de Reye avec encéphalopathie
 - Formes syndromiques : Association neuro/os/endoc. CDG syndrome, Wolcott Raillison, Calfan syndrome
 - Formes récurrentes: facteurs déclanchant (stress, fièvre, médicament). Déficit cycle urée, Béta oxydation AG, citopathie mitochondriale (après prise dépakine)

On peut distinguer deux groupes parmi les formes cholestatiques, avec et sans ictère :

Avec ictère	Maladie de Wilson Déficit cycle urée : OCT ++ Cytopathie mitochondriale
Sans ictère	Intolérance héréditaire au fructose Déficit de la bêta oxydation des acides gras (<i>hypoglycémie sans cétose, myopathie, encéphalopathie, parfois IHA, foie très hyperéchogène</i>) Déficit cycle de l'urée Déficit néoglucogénèse Cytopathie mitochondriale

Le bilan permettant d'orienter le diagnostic est le suivant : CPK (déficit bêta oxydation acides gras), ammoniémie (déficit cycle urée), glycémie (déficit néoglucogénèse), céruléoplasmine (maladie de Wilson) et une échographie (recherche de foie hyperéchogène avec la coupe foie/rein)

Elles peuvent également se présenter sous la forme d'insuffisances hépatiques aiguës, jusqu'à 15 % des insuffisances hépatiques sont d'origines métaboliques (14).



https://www.sfeim.org/IMG/pdf/Atelier_foie_hyperechoqene.pdf

Etiologie en fonction des tranches d'âge

Nouveau-né et nourrisson	Galactosémie (spot test), intolérance héréditaire au fructose tyrosinémie (IHA++), déficit bêta oxydation AG*, déficit cycle urée, déficit synthèse des acides biliaires
Enfant de plus de 2 ans	Wilson, déficit Bêta oxydation AG*, déficit cycle urée, intolérance héréditaire au fructose

*Dépistage néonatal * depuis janvier 2022*

Vignettes cliniques issues du service de Toulouse

Nourrisson de 9 mois, malaise, pâleur, hépatomégalie :

Biologiquement : augmentation des transaminases, pas d'ictère ni cholestase, acidose métabolique, sérologies virales négatives. L'échographie retrouvait un foie de taille augmenté très hyperéchogène. Pas de récurrence des malaises au cours de l'hospitalisation, correction de l'acidose, bilan métabolique négatif avec persistance de transaminases élevées. Reprise de l'interrogatoire : diversification difficile, mange pommes de terre, poireaux, courgettes, refus fruits, carotte. En a déjà consommé sans vomissements ni malaises. → Séquençage gène ALDOB = **intolérance héréditaire au fructose**



Jeune fille de 15 ans, tableau d'asthénie, faiblesse musculaire depuis la mise sous pilule :
Biologiquement : un premier bilan en ville retrouvait une augmentation transaminases 10N, des CPK normales, pas d'ictère, « foie gras » à l'échographie. Plusieurs semaines plus tard survenue d'un malaise avec hypoglycémie à 0,14 g/L, augmentation des transaminases 17 N, CPK augmentée à 1369 UI/L, TP 75 %, ammoniémie normale à 58 $\mu\text{mol/L}$, absence de cétonurie → **déficit de la bêta oxydation des acides gras** confirmé par profil des acylcarnitines et CAO urinaire évocatrice d'un déficit multiple en acylCoA déshydrogenase (MADD).

Nourrison de 9 mois, vomissements et douleurs abdominales : Elévation transaminase à 40N, lipase normale, TP 95 %, sérologie EBV positive. Contrôle du bilan retrouvant une persistance de l'élévation des transaminases avec alpha 1 anti trypsine normale, Alpha-Foetoprotéine normale, auto anticorps négatifs. Hyperéchogénéicité hépatique à l'échographie. Complément de bilan : Céruléoplasmine 0,02 g/L (0,2-0,6 g/L), cuprémie normale, cuprurie 140 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (N<50), REC 31,7 % (3,4-8 %) → **Maladie de Wilson confirmée par séquençage ATP7B.**

Take home message : Les maladies métaboliques peuvent se révéler par des hépatites aiguës avec souvent une stéatose, un syndrome de Reye avec encéphalopathie. Il existe des formes syndromiques et récurrentes.

Quels examens réaliser ? En urgence : bilan hépatique complet, bilirubine, CPK, glycémie, ammoniémie, lactate, AFP, ferritine, NFS plaquettes, Coombs, céruléoplasmine. Examens spécialisés : CAA plasmatique, CAO urinaire, Acylcarnitines, Succinyl acétone (tyrosinémie)

Traitement : arrêt des protéines et des lipides, perfusion G10% avec débit glucidique élevé, L-Carnitine, Riboflavine (B2), épurateurs de l'ammoniaque.

Annonce de développement d'une plateforme « *infhanti* » pour l'aide au diagnostic des insuffisances hépatiques aiguës du nouveau-né et du nourrisson.



10 - SHUNT PORTO SYSTEMIQUES CONGENITAUX DECOUVERTS EN PERIODE NEONATALE (Chloé Girard, CHU Toulouse) :

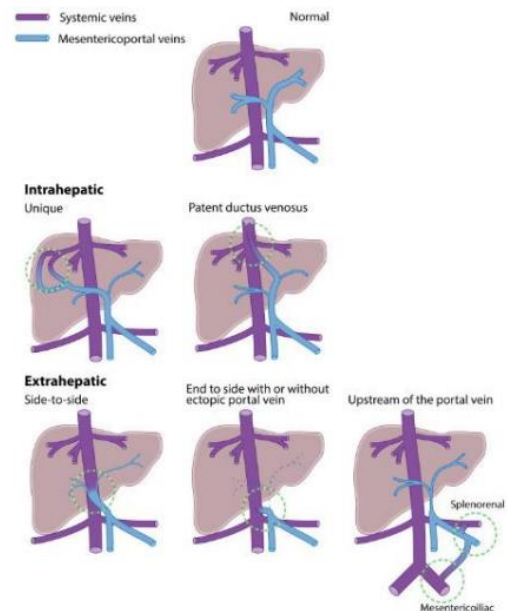
Les shunt porto systémiques sont des communications anormales entre le flux portal et le sang systémique. Ils représentent 1 cas sur 30 à 50 000 naissances et sont liés à un remodelage embryonnaire précoce. Les présentations cliniques et l'évolution sont variables. Allant du patient asymptomatique aux tableaux d'insuffisance cardiaque et d'hypertension portale.

Cette étude portait sur les shunts **intra hépatiques** pour lesquels la recommandation actuelle est une surveillance **régulière** car la fermeture peut être spontanée entre 1-2 ans. Cette étude a été réalisée entre 2011 et 2021 et incluait 20 patients : 8 filles, âge médian de diagnostic 6 jours, 2 hémangiomes hépatiques associés et 2 cas de trisomie 21. Concernant la forme anatomique il y avait 14 shunt porto sus hépatiques. Pour 7 patient il y avait une suspicion en anté-natal. Pour 5 cas il y avait des anomalies ETT évocatrices (retour veineux droit anormal, hyper débit), 2 patients ont été diagnostiqués à l'occasion d'un bilan de cholestase, un patient dans un contexte d'hypoglycémie. Plusieurs fistules ont été de découverte fortuite (ballonnement abdominal, bilan de trisomie 21).

Dix patients n'avaient aucune complication. Trois patients ont présenté une défaillance cardiaque secondaire, cinq une cholestase néonatale, deux des hypoglycémies et deux des hypothyroïdies.

Les résultats concernant les évolutions ont montré que 19 fistules étaient fermées : 14 de manière spontanées avant l'âge de 2 ans, 2 par traitement médical, une chirurgicalement et une par voie endovasculaire.

Take home message : Les complications dans cette cohorte sont de 50 %. On peut les séparer en cardiaques et non cardiaques, souvent transitoires. Il faudrait considérer les fermetures de ces shunts intra-hépatiques après 2 ans. Un suivi régulier échographique et un dépistage de l'HTAP doit être réalisé de manière régulière.





11 - ECHOGRAPHIE CARDIAQUE : UN EXAMEN UTILE DANS LA PREDICTION DE VARICES A HAUT RISQUE DE SAIGNEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES (Alice Tiret, KREMLIN-BICETRE)

Dans l'atrésie des voies biliaires le développement d'une hypertension portale survient même en cas de succès du Kasai. Jusqu'à 15 % des patients peuvent saigner avant l'âge de 17 mois. La physiopathologie de l'atteinte cardiaque est multiple avec une circulation hyperdynamique et une augmentation du débit cardiaque au repos, une diminution de la pression artérielle et des résistances vasculaires abaissées avec évolution vers une cardiomyopathie. L'hypertension pulmonaire est définie par une PAPm > 25 mmHg. Le suivi des patients nécessite des endoscopies hautes régulières pour le dépistage des varices œsophagiennes. Ces examens répétitifs sont coûteux, invasifs et nécessitent une anesthésie générale. Chez l'adulte il existe des critères biologiques permettant de ne pas réaliser la fibroscopie, il s'agit des critères de Baveno (15) : élasticité hépatique < 20 Kpa et plaquettes > 150 000 G/L. Il n'existe pas de recommandations similaires en pédiatrie et la place de la prophylaxie primaire est débattue.

Le but de cette étude prospective mono centrique était de trouver des **paramètres non invasifs** qui pourraient prédire le risque de varices œsophagiennes. Les inclusions étaient entre 2015 et 2019, il s'agissait d'enfants opérés d'une atrésie des voies biliaires avec des signes d'hypertension portale sans traitement endoscopique antérieur au sein du service du Kremlin Bicêtre. Les paramètres recueillis étaient biologiques (TP, plaquettes, albumine, bilirubine totale), les paramètres d'élastographie hépatique et splénique, les paramètres de l'échographie cardiaque et les résultats endoscopiques. L'analyse a été faite en uni varié puis multivarié en 2 groupes selon la présence de varices à hauts risques (grade 1 avec prolongement sous cardinal ou grade 2 avec signes rouges).

Résultats : 70 patients ont été inclus. 23 patients n'avaient pas de varices œsophagiennes et 19 présentaient des varices de haut grade. Comme attendu les patients du groupe varices de haut grade avaient un TP et un taux de plaquettes plus bas et un taux de bilirubine plus haut. Les valeurs de l'élastométrie étaient augmentées dans le groupe varices à haut risque avec une médiane de 46 kPa au niveau hépatique et 52 kPa en splénique (rappel normes : 7 kPa pour le foie, 20 kPa pour la rate). Les paramètres des dimensions des cavités du cœur gauche étaient plus augmentés dans ce groupe ainsi que l'index cardiaque.

Cette étude avait la particularité d'inclure des paramètres cardiaques qui pourraient être prédictif de varices à haut risque dans cette population. L'étude est toujours en cours avec de nouvelles inclusions qui ont permis la réalisation d'analyses multi variées. Le taux d'acides biliaires sérique a également été ajouté.





Bibliographie

1. Kim SM, Song GY, Shim A, Lee JH, Eom CB, Liu C, et al. Hyaluronan synthase 2, a target of miR-200c, promotes carbon tetrachloride-induced acute and chronic liver inflammation via regulation of CCL3 and CCL4. *Exp Mol Med*. 2022 Jun;54(6):739–52.
2. Lawrence ZE, Martinez M, Lobritto S, Chen J, Breslin N, Fox A, et al. Adherence, Medical Outcomes, and Health Care Costs in Adolescents/Young Adults Following Pediatric Liver Transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2020 Feb;70(2):183–9.
3. Guillaud O, Dumortier J, Tracllet J, Restier L, Joly P, Chapuis-Cellier C, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with A1AT deficiency. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019 Feb;43(1):77–81.
4. Banc-Husu AM, Bass LM. Topic of the Month: Transient Elastography in Pediatric Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* [Internet]. 2021 May 11 [cited 2023 May 8]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MPG.0000000000003168>
5. Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, et al. Application and Limitations of Transient Liver Elastography in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013 Jul;57(1):109–13.
6. El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, et al. Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clinica Chimica Acta*. 2011 Nov;412(23–24):2254–60.
7. Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int*. 2018 Feb;38(2):350–7.
8. Marsh K, Tayler R, Pollock L, Roy K, Lakha F, Ho A, et al. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022 Apr 14 [cited 2023 May 12];27(15). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
9. Baker JM, Buchfellner M, Britt W, Sanchez V, Potter JL, Ingram LA, et al. Acute Hepatitis and Adenovirus Infection Among Children — Alabama, October 2021–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 May 6;71(18):638–40.
10. Ho A, Orton R, Tayler R, Asamaphan P, Herder V, Davis C, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis. *Nature* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2023 May 12]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-05948-2>
11. Morfopoulou S, Buddle S, Torres Montaguth OE, Atkinson L, Guerra-Assunção JA, Moradi Marjaneh M, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06003-w>
12. Servellita V, Sotomayor Gonzalez A, Lamson DM, Foresythe A, Huh HJ, Bazinet AL, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature* [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-05949-1>





13. Indolfi G, Czubkowski P, Fitzpatrick E, Gonzales E, Gupte G, Mancell S, et al. Acute Hepatitis of Unknown Etiology Among Young Children: Research Agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2022 Oct;75(4):543–8.
14. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2022 Jan;74(1):138–58.
15. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2021 May 1;74(5):1109–16.

