



Recommandations formalisées d'experts

INSUFFISANCE HEPATIQUE EN SOINS CRITIQUES

RFE commune SFAR – AFEF

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Association Française pour l'Etude du Foie

LIVER FAILURE IN INTENSIVE CARE UNIT

Auteurs : Catherine Paugam-Burtz, Eric Levesque, Alexandre Louvet, Dominique Thabut, Roland Amathieu, Christophe Bureau, Christophe Camus, Gérald Chanques, Stéphanie Faure, Martine Ferrandière, Claire Francoz, Arnaud Galbois, Thierry Gustot, Carole Ichai, Philippe Ichai, Samir Jaber, Thomas Lescot, Richard Moreau, Stéphanie Rouillet, Faouzi Saliba, Thierry Thevenot, Lionel Velly, Emmanuel Weiss

Organisateurs

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)

Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)

Coordonnateurs d'experts SFAR

Eric Levesque, Catherine Paugam-Burtz*

Coordonnateurs d'experts AFEF

Alexandre Louvet, Dominique Thabut

Comité des Référentiels Cliniques de la SFAR

Emmanuel Weiss, Lionel Velly

Groupe d'experts SFAR

Roland Amathieu, Christophe Camus, Gérald Chanques, Martine Ferrandière, Arnaud Galbois, Carole Ichai, Samir Jaber, Thomas Lescot, Stéphanie Roulet

Groupe d'experts AFEF

Christophe Bureau, Stéphanie Faure, Claire Francoz, Thierry Gustot, Philippe Ichai, Richard Moreau, Faouzi Saliba, Thierry Thevenot

Chargés de bibliographie

Mylène Defaye, Mikhaël Giabiani

***Auteur pour correspondance :**

Catherine Paugam-Burtz. Service d'anesthésie-réanimations. Hôpital Beaujon 100, bld du général Leclerc, 92110, Clichy. catherine.paugam@aphp.fr

Groupe de Lecture :

Comité des Référentiels Cliniques de la SFAR Lionel Velly (Président), Marc Garnier (Secrétaire), Julien Amour, Alice Blet, Gérald Chanques, Vincent Compère, Philippe Cuvillon, Fabien Espitalier, Etienne Gayat, Hervé Quintard, Bertrand Rozec, Emmanuel Weiss

Conseil d'Administration de la SFAR : Xavier Capdevila, Hervé Bouaziz, Laurent Delaunay, Pierre Albaladejo, Jean-Michel Constantin, Marie-Laure Cittanova Pansard, Marc Leone, Bassam Al Nasser, Valérie Billard, Francis Bonnet, Julien Cabaton, Marie-Paule Chariot, Isabelle Constant, Alain Delbos, Claude Ecoffey, Jean-Pierre Estèbe, Marc Gentili, Olivier Langeron, Pierre Lanot, Luc Mercadal, Karine Nouette-Gaulain, Jean-Christian Sleth, Eric Viel, Paul Zetlaoui

Liens d'intérêts des experts SFAR au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFAR.

- Eric Levesque. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).
- Roland Amathieu. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Christophe Camus. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Gérald Chanques. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Martine Ferrandière. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Carole Ichai. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Samir Jaber. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).
- Thomas Lescot. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Catherine Paugam-Burtz. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).
- Stéphanie Rouillet. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE.
- Lionel Velly. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).
- Emmanuel Weiss. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Baxter™ France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).

Liens d'intérêts des experts AFEF au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de l'AFEF.

- Alexandre Louvet. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Christophe Bureau. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Gore France
- Stéphanie Faure. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Claire Francoz. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Arnaud Galbois. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Thierry Gustot. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Philippe Ichai. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Richard Moreau. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Faouzi Saliba. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE
- Dominique Thabut. Conférencier rémunéré à titre personnel pour le compte de Gore France. Aucun lien familial ou financier avec une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament et/ou dispositif médical).
- Thierry Thevenot. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RFE

Résumé:

Objectif : Fournir des recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance hépatique en soins critiques

Conception : Un groupe composé de 23 experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) et de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) a été réuni. D'éventuels conflits d'intérêts ont été officiellement déclarés dès le début du processus d'élaboration des recommandations et ce dernier a été conduit indépendamment de tout financement de l'industrie. Il a été conseillé aux auteurs de suivre la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pour évaluer le niveau de preuve de la littérature. Les inconvénients potentiels de la formulation de recommandations fortes en présence de données de faible niveau de preuve ont été soulignés. Certaines recommandations dont le niveau de preuve était insuffisant n'ont pas été gradées.

Méthodes : Deux champs ont été définis, l'insuffisance hépatique aigüe et l'insuffisance hépatique sur foie cirrhotique. Concernant l'insuffisance hépatique aigüe, le panel d'expert a formulé des recommandations répondant à trois questions : 1) quels sont les examens à visée étiologique réaliser afin de diminuer la morbi-mortalité ; 2) quelle prise en charge spécifique initier rapidement afin de diminuer la morbi-mortalité et 3) quels traitements symptomatiques initier afin de diminuer la morbi-mortalité. Sept questions concernant l'insuffisance hépatique sur foie cirrhotique en soins critiques ont été traitées: 1) quels critères utiliser pour guider l'admission ou la non-admission des patients cirrhotiques en soins critiques afin d'améliorer leur pronostic, 2) quelles modalités spécifiques de prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe utiliser pour diminuer la morbi-mortalité, 3) quelles modalités spécifiques de prise en charge du sepsis utiliser pour diminuer la morbi-mortalité, 4) quand administrer de l'albumine concentrée afin de diminuer la morbi-mortalité, 5) quelles modalités de prise en charge de l'hémorragie digestive utiliser pour diminuer la morbi-mortalité, 6) quelles modalités de prise en charge de l'hémostase utiliser pour diminuer la morbi-mortalité et 7) quand envisager un avis spécialisé pour diminuer la morbi-mortalité. Les questions ont été formulés selon le modèle (PICO Population, intervention, comparaison, and outcomes) et une recherche bibliographique a été réalisée. L'analyse de la littérature et les recommandations ont été conduites selon la méthode GRADE.

Résultats : 18 recommandations sur l'insuffisance hépatique en soins critiques ont été fournies par le panel d'experts SFAR/AFEF. Après deux tours de votes et plusieurs amendements, un accord fort a été obtenu pour toutes les recommandations. Parmi ces recommandations, six ont un niveau de preuve élevé (Grade 1 +/-), sept ont un niveau de preuve faible (Grade 2 +/-) et six sont des avis d'experts. Enfin, pour une question, aucune recommandation n'a pu être formulée.

Conclusions : Un accord fort a été obtenu parmi les experts afin de fournir plusieurs recommandations visant à optimiser la prise en charge des patients atteints d'insuffisance hépatique en soins critiques.

Mots clés : Insuffisance hépatique aigüe, insuffisance hépatique sur foie cirrhotique, soins critiques,

recommandations

Abstract

Objective: To provide French guidelines about « Liver failure in intensive care unit »

Design: A consensus committee of 23 experts from the French society of anesthesiology and critical care medicine (Société Française d'Anesthésie-Réanimation, SFAR) and the French association for the study of the liver (Association Française pour l'Etude du Foie, AFEF) was convened. A formal conflict-of-interest (COI) policy was developed at the onset of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independently of any industry funding. The authors were advised to follow the principles of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system to guide assessment of quality of evidence. The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of low-quality evidence were emphasized. Some recommendations were ungraded.

Methods: Two fields were defined: acute liver failure (ALF) and acute on chronic liver failure (ACLF). The panel focused on three questions for ALF: 1) What etiological exams should be performed to decrease morbi-mortality, 2) What specific treatment should be rapidly initiated to decrease morbi-mortality, 3) What symptomatic treatment should be rapidly initiated to decrease morbi-mortality, and seven questions for ACLF: 1) Which criteria should be used to guide admission or non-admission in intensive care units (ICU) in order to improve ACLF patient prognosis, 2) How acute kidney injury should be managed to decrease morbi-mortality in ICU cirrhotic patients, 3) How sepsis should be managed to decrease morbi-mortality from ICU cirrhotic patients, 4) When should human serum albumin be administered to decrease morbi-mortality in ICU cirrhotic patients, 5) How to treat digestive hemorrhage to decrease morbi-mortality in ICU cirrhotic patients, 6) How hemostasis should be managed to decrease morbi-mortality in ICU cirrhotic patients, 7) When to refer to an expert center to decrease morbi-mortality in ICU cirrhotic patients. Population, intervention, comparison, and outcomes (PICO) questions were reviewed and updated as needed, and evidence profiles were generated. The analysis of the literature and the recommendations were then conducted according to the GRADE® methodology.

Results: The SFAR/AFEF Guideline panel provided 18 statements on Liver failure in intensive care units. After two rounds of discussion and various amendments, a strong agreement was reached for 100% of recommendations. Of these recommendations, six have a high level of evidence (Grade 1 +/-), seven have a low level of evidence (Grade 2 +/-) and six are expert judgement. Finally, no recommendation was provided for one question.

Conclusions: Substantial agreement exists among experts regarding many strong recommendations for the best care of patients with liver failure in intensive care units.

Keywords: Acute liver failure, Acute on chronic liver failure, recommendations, Intensive care

Introduction

L'insuffisance hépatique est une pathologie susceptible d'être prise en charge ou de survenir en soins critiques dans deux circonstances très différentes : d'une part, l'insuffisance hépatique aigüe (IHA) correspondant à une altération brutale des fonctions hépatiques sous l'effet d'agents toxiques ou infectieux survenant en l'absence d'hépatopathie sous-jacente et d'autre part, l'insuffisance hépatique associée à la présence d'une cirrhose. Si l'IHA est peu fréquente, il est nécessaire de la reconnaître rapidement afin de débiter une stratégie diagnostique et thérapeutique de 1^{ere} intention et de demander un avis spécialisé. A contrario, l'hospitalisation en soins critiques de patients cirrhotiques est fréquente que ce soit pour des complications de la cirrhose elle-même ou pour des évènements médicaux susceptibles de décompenser la maladie hépatique

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et l'Association Française d'Etude du Foie (AFEF) se sont associées pour proposer un référentiel inédit dédié à la prise en charge de l'insuffisance hépatique en soins critiques. Ce référentiel vise un public large de réanimateurs. Il n'a pas pour objectif de détailler les mesures spécifiques réalisées dans des unités spécialisées dans la prise en charge de ces patients. Il vise plutôt à préciser les prises en charge diagnostique et thérapeutique de première ligne à débiter dans toute unité de soins critiques. Les recommandations se sont également attachées à préciser les circonstances où un avis spécialisé auprès de centres experts, la plupart du temps adossés à des unités de transplantation hépatique, est nécessaire. Vingt experts francophones sélectionnés par un comité d'organisation désigné par les comités en charge des référentiels sous l'approbation des conseils d'administration des deux sociétés savantes ont eu pour mission de produire un référentiel couvrant deux champs spécifiques, l'insuffisance hépatique aigüe et la pathologie cirrhotique. Deux experts bibliographiques ont analysé la littérature des vingt dernières années sur le domaine en utilisant des mots-clés prédéfinis.

Objectif des recommandations

L'objectif de ces recommandations formalisées d'experts (RFE) est de produire un cadre facilitant la prise de décision pour les médecins exerçant dans une structure de soins critiques face à un patient suspect d'insuffisance hépatique. Le groupe s'est efforcé de produire un nombre minimal de recommandations afin de mettre en exergue les points forts à retenir dans les deux champs prédéfinis. Dans les situations de doute, le poids de la littérature a été considéré de façon prépondérante par rapport à l'avis des experts. Les règles de base des bonnes pratiques médicales universelles en réanimation étant considérées connues ont été exclues des recommandations. Le public visé est large puisque correspondant à tous les professionnels médicaux exerçant en soins critiques à l'exception de ceux exerçant dans des structures spécialisées dans la prise en charge des pathologies hépatiques, fréquemment adossées à des centres de transplantation hépatique.

Définitions

Deux champs ont été définis :

- l'insuffisance hépatique aigüe (IHA) correspondant à une altération brutale des fonctions hépatiques sous l'effet d'agents toxiques ou infectieux survenant en l'absence d'hépatopathie sous-jacente
- l'insuffisance hépatique associée à la présence d'une pathologie hépatique chronique du foie ou cirrhose.

Méthode

Organisation générale

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SFAR et l'AFEF. Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts avant de débiter le travail d'analyse. L'agenda du groupe a été fixé en amont (Tableau 1). Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec les coordonnateurs. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients Intervention Comparaison Outcome) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il est recommandé de faire, n'est pas recommandé de faire... GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il est probablement recommandé de faire ou il n'est probablement pas recommandé de faire... GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert (les experts suggèrent...). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation était alors évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70 % des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Champs des recommandations

Les recommandations formulées concernent deux champs définis ci-dessus :

- L'insuffisance hépatique aigüe, peu fréquente, qui doit être reconnue rapidement afin de débiter une stratégie diagnostique et thérapeutique de 1ère intention et de demander un avis spécialisé.
- L'insuffisance hépatique sur foie cirrhotique qui est un motif fréquent d'hospitalisation en soins critiques, que ce soit pour des complications de la cirrhose elle-même ou pour des événements médicaux susceptibles de décompenser la maladie hépatique

En préambule, il a été décidé de ne pas produire de recommandations qui ne pouvaient être étayées par les données de la littérature et donc de limiter le nombre d'avis d'experts. La population pédiatrique a été exclue du champ de ce référentiel. Une recherche bibliographique extensive sur les 15 dernières années a été réalisée à partir des bases de données PubMed™ et Cochrane™ et www.clinicaltrials.gov. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées en langue anglaise ou française. L'analyse a été centrée sur les données récentes selon un ordre d'appréciation allant des métaanalyses, essais randomisés aux études observationnelles. La taille des effectifs et la pertinence de la recherche ont été considérées au niveau de chaque étude.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 18 recommandations et trois protocoles de soins. Parmi les 18 recommandations formalisées chez l'adulte, six ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et sept un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour six recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à six avis d'experts. Les trois protocoles de soins, donnés à titre indicatif, reposent sur des avis d'experts. Après deux tours de cotation et un amendement, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations et des protocoles. Pour une question, aucune recommandation n'a pu être formulée.

La SFAR incite tous les anesthésistes-réanimateurs à se conformer à ces RFE pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

Champ 1. Insuffisance hépatique aigüe en soins critiques

Introduction

L'insuffisance hépatique aigüe (IHA) est une maladie rare (moins de 10 cas par million dans les pays industrialisés), caractérisée par une dysfonction hépatique rapidement évolutive associée à une baisse du taux de prothrombine (TP) survenant en l'absence d'hépatopathie préexistante et en moins de 26 semaines.

L'IHA est dite sévère quand le TP est inférieur à 50 %
L'IHA est dite grave quand s'associe à la baisse du TP une encéphalopathie.

Il existe par ailleurs plusieurs classifications nosologiques basées sur le délai entre ictère et encéphalopathie. Une hépatite fulminante fait référence à la survenue d'une encéphalopathie dans un délai inférieur à 15 jours par rapport à l'apparition de l'ictère même si en France, le terme hépatite fulminante est classiquement utilisé pour décrire une IHA grave. Par la suite dans le texte, nous utiliserons les termes insuffisance hépatique aigüe sévère ou grave. Le pronostic des IHA s'est progressivement amélioré ces dernières années avec une survie à 2 ans de l'ordre de 90 % en cas de transplantation et de 90 % après IHA sévère liée au paracétamol sans transplantation [1].

Les recommandations qui suivent concernent le bilan étiologique de 1^{ère} intention, les principes thérapeutiques initiaux de l'IHA sévère. Deux algorithmes thérapeutiques sont proposés.

Références

- [1] Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2525–34. doi:10.1056/NEJMra1208937.

Question 1 : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique aigüe (IHA) sévère, quels sont les examens à visée étiologique à réaliser, afin de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Christophe Camus (Rennes), Philippe Ichai (Villejuif)

R1 – Chez les patients présentant une IHA sévère, il est recommandé d’effectuer le dosage sanguin du paracétamol, les sérologies virales A (IgM VHA) et B (Ag HBs, IgM HBc), la recherche urinaire de toxiques (amphétamine, cocaïne), une échographie cardiaque, et une écho-Doppler hépatique.

Grade 1+, Accord FORT

Argumentaire : Le paracétamol représente en France la cause la plus fréquente d'IHA sévère et d'indication de transplantation hépatique en urgence (22 %) [1,2]. Les autres causes fréquentes d'IHA sont les virus A et B (14,6 %), les médicaments autre que le paracétamol (9,4 %), et les toxiques (5 %). Les étiologies de deuxième ligne représentent 28,8 % des causes connues des IHA en attente d'une transplantation hépatique. Cependant, chez plus d'un patient sur quatre inscrits sur liste de transplantation hépatique, aucune cause n'est retrouvée. Le contexte clinique, l'interrogatoire, l'examen physique sont des éléments majeurs d'orientation dans le diagnostic étiologique de l'IHA.

Déterminer rapidement la cause de l'IHA permet d'une part de débiter précocement un traitement spécifique (s'il en existe un) et d'autre part de prédire les chances de guérison spontanée du patient [1]. La survie sans transplantation des patients présentant une IHA au paracétamol, au virus de l'hépatite A, d'origine hypoxique ou liée à la grossesse est de 50 %. Elle est inférieure à 25 % pour les IHA due au virus de l'hépatite B, d'origine médicamenteuse autre que le paracétamol, les hépatites auto-immunes, la maladie de Wilson ou le syndrome de Budd-Chiari.

Une échographie Doppler hépatique doit être réalisée rapidement afin d'éliminer une maladie chronique du foie (ascite, hépatomégalie, foie dysmorphique, reperméabilisation de la veine ombilicale) et de vérifier la perméabilité des vaisseaux (veines sus-hépatiques, veine porte).

Une échographie cardiaque doit être pratiquée dès qu'il existe des arguments pour une origine ischémique de l'IHA sévère (personne âgée, antécédent de cardiopathie sous-jacente, troubles du rythme, profil des transaminases avec ASAT supérieurs aux ALAT, insuffisance rénale associée) [3].

Références :

- [1] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–54.
- [2] Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: Reevaluation of the clichy-villejuif criteria: OUTCOME OF ACUTE LIVER FAILURE IN FRANCE. *Liver Transplantation* 2015;21:512–23. doi:10.1002/lt.24092.
- [3] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1397–405. doi:10.1007/s00134-009-1508-2.

Question 2 : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique aigüe (IHA) sévère, quelle prise en charge spécifique doit être rapidement initiée afin de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Christophe Camus (Rennes), Martine Ferrandière (Tours), Philippe Ichai (Villejuif), Alexandre Louvet (Lille)

R2.1 – En cas d’IHA, lorsqu’ une intoxication au paracétamol est suspectée, il est recommandé d’instaurer un traitement par N-acétylcystéine sans attendre le résultat du dosage sanguin du paracétamol et quelle que soit sa valeur.

Grade 1+, Accord FORT

R2.2 – En cas d’IHA sévère, quelle que soit l’étiologie suspectée, il est probablement recommandé d’instaurer un traitement par N-acétylcystéine afin de diminuer la morbi-mortalité.

Grade 2+, Accord FORT

Argumentaire : Dans une analyse rétrospective de patients présentant une insuffisance hépatique liée au paracétamol, moins de patients ont progressé vers l’encéphalopathie de grade III-IV sous N-acétylcystéine (NAC) (21/41 [51%]) qu’en l’absence d’antidote (43/57 [75%]; $p < 0,05$) et également moins de patients sont décédés en cas de traitement par NAC (15/41 [37 %]) que sans antidote (26/41 [63 %]; $p < 0,05$) [1]. Un essai randomisé contrôlé contre placebo (celui-ci non masqué) chez des patients atteints d’insuffisance hépatique liée au paracétamol a montré une augmentation de la survie à 21 jours sous NAC (12/25 [48 %], versus sans NAC : 5/25 [20 %], $p = 0,037$). Dans cette étude, également moins de patients sous NAC ont développé des signes cliniques d’œdème cérébral (40 % versus 68 % ; $p = 0,047$) et ont reçu des vasoconstricteurs dans le but de maintenir la pression artérielle (48 % versus 80 % ; $p = 0,018$) [2]. Une métaanalyse plus récente évaluant l’effet de la NAC dans l’intoxication au paracétamol, regroupant l’ensemble des données des études disponibles, a conclu que l’utilisation de la NAC était préférable à un traitement par suppléance standard, associée à moins d’hépatotoxicité (18 % versus 58 % [RR 0,31 ; IC 95 % 0,26-0,39]) et une mortalité plus faible (0,7 % versus 6 % [RR = 0,12 ; IC 95 % 0,04-0,38]) [3].

Il a été suggéré que la N-acétyl-Cystéine (NAC), utilisée principalement comme antidote au cours des IHA liées à une intoxication par le paracétamol, pourrait avoir un rôle bénéfique au cours des IHA non liées à une intoxication par le paracétamol. Une métaanalyse récente [4], évaluant quatre études menées chez l’adulte et l’enfant et incluant 331 patients traités et 285 contrôles [5–7], a montré que la NAC n’améliorait pas la survie globale, mais qu’elle augmentait significativement la survie sans transplantation (41 % vs. 30 % ; OR = 1,61 ; IC 95% 1,11-2,34 ; $p = 0,01$) ainsi que la survie après transplantation (85,7 % vs. 71,4 % ; OR = 2,44 ; IC 95 % 1,11-5,37 ; $p = 0,03$). Nous avons réalisé une nouvelle métaanalyse incluant 2 études récentes [8,9] et restreinte uniquement aux patients adultes [5,10]. Cette nouvelle analyse conforte l’intérêt de la NAC qui est associée à une amélioration de la survie globale (quatre études chez 499 patients : 76 % vs. 59 % ; OR = 2,30 ; IC 95% 1,54-3,45 ; $p < 0,0001$) et de la survie sans transplantation (trois études chez 419 patients : 64 % vs. 26 % ; OR = 4,81 ; IC 95 % 3,22-7,18 ; $p < 0,0001$). Dans ces études, la NAC était administrée principalement par voie intraveineuse continue, avec des doses variables. Les principaux effets secondaires rapportés étaient des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée ou constipation). Moins de 5 % des patients développaient un rash cutané et 1 à 2 % de bronchospasmes transitoires ont été rapportés. Dans l’étude de Lee [5], l’effet bénéfique de la NAC

ne s'observait que chez les patients ayant les stades d'encéphalopathie les moins sévères (encéphalopathie grade 1 ou 2 selon la classification de West Haven), suggérant que la NAC doit être débutée le plus précocement possible. Les mécanismes d'action de la NAC sont incomplètement connus. Elle pourrait améliorer la perfusion tissulaire, diminuer la production de substances pro-inflammatoires et de radicaux libres et favoriser ainsi la régénération hépatique. Le niveau global de la recommandation est abaissé (GRADE 2) compte tenu des biais méthodologiques.

Références :

- [1] Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *The Lancet* 1990;335:1572–1573.
- [2] Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *Bmj* 1991;303:1026–1029.
- [3] Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. doi:10.1002/14651858.CD003328.pub2.
- [4] Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2015;39:594–9. doi:10.1016/j.clinre.2015.01.003.
- [5] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-864.e1. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.006.
- [6] Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25–30. doi:10.1002/lt.21246.
- [7] Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542–9. doi:10.1002/hep.26001.
- [8] Darweesh SK, Ibrahim MF, El-Tahawy MA. Effect of N-Acetylcysteine on Mortality and Liver Transplantation Rate in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: A Multicenter Study. *Clinical Drug Investigation* 2017;37:473–82. doi:10.1007/s40261-017-0505-4.
- [9] Nabi T, Nabi S, Rafiq N, Shah A. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association* 2017;23:169.
- [10] Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, Abid S, Memon S, Ali Shah H, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatology International* 2009;3:563–70. doi:10.1007/s12072-009-9151-0.

R2.3 – En cas d’IHA sévère, quelle que soit l’étiologie suspectée, les experts suggèrent de prendre contact auprès d’un centre de transplantation hépatique pour discuter :

- la prescription d’un bilan étiologique de seconde intention si le bilan initial (selon R1) est négatif
- l’indication de transplantation hépatique

Avis experts

Argumentaire :

Bilan de seconde intention

En France, les étiologies de deuxième ligne représentent 28,8 % des causes connues des IHA en attente d'une transplantation hépatique. Ainsi, si le bilan étiologique de première intention est négatif, les causes plus rares d’IHA sévère doivent être recherchées en réalisant les examens suivants : dosage pondéral des immunoglobulines IgG et anticorps anti-tissus (hépatite auto-immune); IgM et PCR VHE (virus de l'hépatite E); PCR HSV1 et 2 (herpes); dosage du cuivre sanguin et urinaire, céruléoplasmine et gène ATPA7 (maladie de Wilson). Chez la femme enceinte, la survenue d'une IHA doit faire rechercher une stéatose aigüe gravidique ou un HELLP syndrome.

Transplantation hépatique (TH)

Une IHA est dite sévère quand le taux de prothrombine est inférieur à 50%. La présence de ce seul critère devrait suffire à prendre l’avis d’un centre de TH pour discuter des examens et/ou traitements complémentaires, du transfert éventuel et de l’indication de TH.

En cas d’IHA, la présence d'une encéphalopathie hépatique est associée à une diminution significative de la survie (90,1% de survie en cas de dysfonction hépatique aigüe sans encéphalopathie comparée à 37,8% en cas d'encéphalopathie ($p < 0,0001$) [1]. Le grade d'encéphalopathie représente également un facteur important en termes de survie. Dans la série de Ostapowicz [2], 52% des patients présentant une encéphalopathie hépatique de grade 1-2 étaient vivants sans TH à 3 semaines contre 33% chez les patients présentant une encéphalopathie hépatique de grade 3-4. Par ailleurs, la survenue d'une encéphalopathie hépatique de haut grade (grade 3-4) peut présager de la survenue d'un œdème cérébral dans 38% à 81% [3,4].

L'encéphalopathie hépatique est un élément important dans la décision de TH et fait partie des critères de TH du King's College Hospital (paracétamol et non paracétamol) [5] et ceux de Clichy-Villejuif [6]. Ces critères sont prédictifs de la mortalité ou de la mortalité sans transplantation. Les critères historiques sont ceux du King’s College Hospital pour l’hépatite aigüe au paracétamol (encéphalopathie hépatique au moins de grade III, insuffisance rénale avec créatinine à plus de 300 $\mu\text{mol/l}$, temps de Quick à plus de 100 secondes, pH inférieur à 7,3), auxquels on peut ajouter la lactatémie à plus de 3,5 mmol/L après quatre heures ou 3,0 mmol/L après 12h de réanimation et optimisation volémique. Ces critères sont validés et reproductibles mais leur sensibilité n’est que de l’ordre de 50 à 60% selon les séries [7–10].

L’utilité d’autres scores pronostiques a été suggérée (notamment prenant en compte un facteur V à moins de 20%) [6], en particulier pour améliorer la sensibilité diagnostique et pronostique et permettre de transférer le patient au plus vite vers un centre de TH. Ces scores combinent la présence d’une défaillance d’organe ou le recours à des amines vasopressives [7,11], une hyperammoniémie artérielle avec un seuil à plus de 100 $\mu\text{mol/L}$ [3,4,12,13], un score MELD élevé sans qu’un seuil ne puisse être défini de manière consensuelle [9,14,15], une bilirubine élevée avec

un seuil variant de 140 µmol/L à 200 µmol/L [6,14].

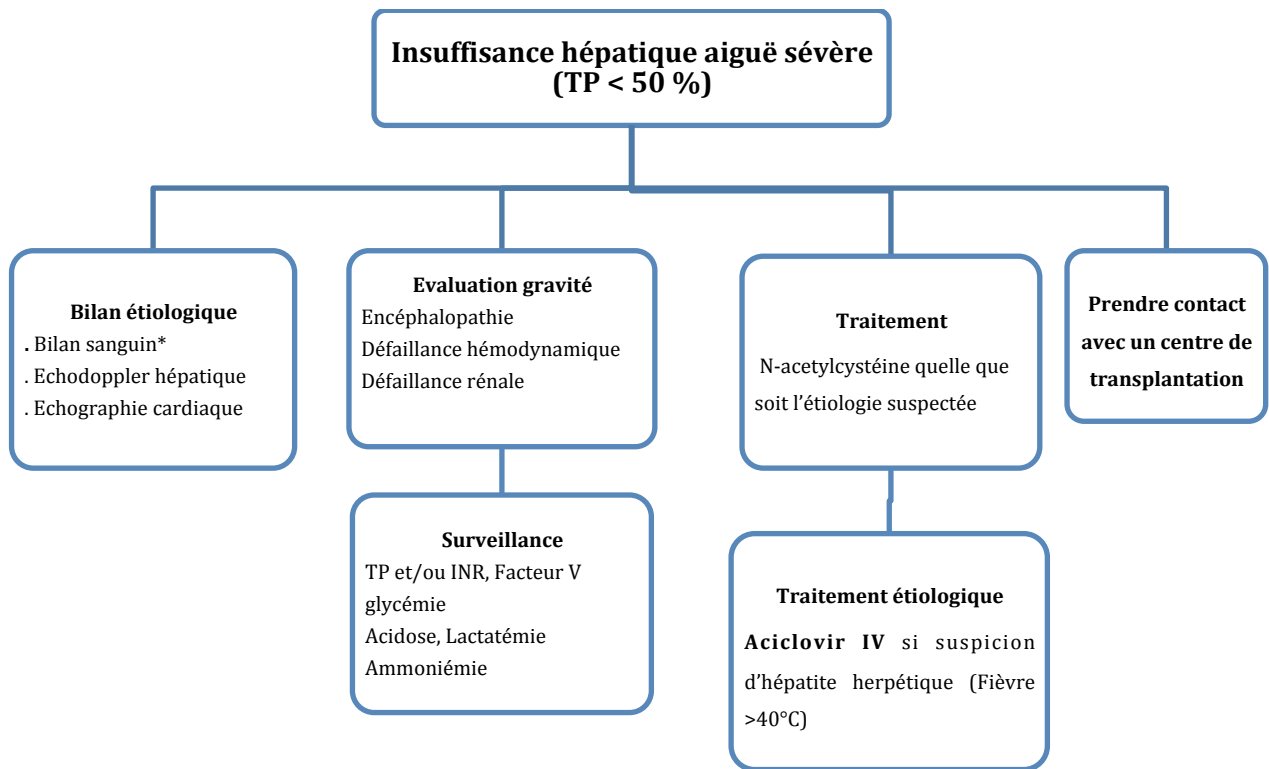
Plus spécifiquement concernant l'ammoniémie, plusieurs études ont montré qu'il existait une relation étroite entre l'ammoniémie artérielle et la survenue d'une encéphalopathie hépatique de haut grade avec risque d'hypertension intracrânienne [3,4,13].

Tous ces critères cliniques et biologiques sont corrélés à la gravité de l'insuffisance hépatique mais ils ont néanmoins une valeur pronostique indépendante [3,6,9,13–15].

Références :

- [1] Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology* 2013;59:74–80. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.010.
- [2] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–54.
- [3] Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46:1844–52. doi:10.1002/hep.21838.
- [4] Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute E liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648–53. doi:10.1002/hep.510290309.
- [5] O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45. doi:10.1016/0016-5085(89)90081-4.
- [6] Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: Reevaluation of the clichey-villejuif criteria: OUTCOME OF ACUTE LIVER FAILURE IN FRANCE. *Liver Transplantation* 2015;21:512–23. doi:10.1002/lt.24092.
- [7] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: A systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation: *Critical Care Medicine* 2003;31:299–305. doi:10.1097/00003246-200301000-00048.
- [8] Craig DGN, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04279.x.
- [9] McPhail MJW, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:516–525.e5. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.007.
- [10] McPhail MJW, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of Hepatology* 2010;53:492–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.023.
- [11] Figorilli F, Putignano A, Roux O, Housel-Debry P, Francoz C, Paugam-Burtz C, et al. Development of an organ failure score in acute liver failure for transplant selection and identification of patients at high risk of futility. *PLOS ONE* 2017;12:e0188151. doi:10.1371/journal.pone.0188151.
- [12] Bhatia V. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 2006;55:98–104. doi:10.1136/gut.2004.061754.
- [13] Kumar R, Shalimar null, Sharma H, Prakash S, Panda SK, Khanal S, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:925–31. doi:10.1016/j.cgh.2012.04.011.
- [14] Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic Implications of Lactate, Bilirubin, and Etiology in German Patients With Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:339–45. doi:10.1016/j.cgh.2007.12.039.
- [15] Rutherford A, King LY, Hynan LS, Vedvyas C, Lin W, Lee WM, et al. Development of an Accurate Index for Predicting Outcomes of Patients With Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237–43. doi:10.1053/j.gastro.2012.07.113.

Figure 1. Prise en charge spécifique de l'insuffisance hépatique aigüe



*Chez les patients présentant une IHA sévère, il est recommandé d'effectuer le dosage sanguin du paracétamol, les sérologies virales A (IgM HAV) et B (AgHBs, IgMHBc), la recherche urinaire de toxiques (amphétamine, cocaïne), une échographie cardiaque, et un échodoppler hépatique.

Question 3 : Chez les patients présentant une IHA sévère, quels traitements symptomatiques doivent être initiés afin de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Claire Francoz (Beaujon), Gérald Chanques (Montpellier)

R3 – Afin de diminuer la morbi-mortalité des patients présentant une IHA sévère, les experts suggèrent de traiter précocement la survenue des défaillances d’organes autres que la défaillance hépatique et d’éviter tout facteur aggravant selon le tableau proposé.

Avis d’experts

Argumentaire :

- Les patients présentant une IHA développent fréquemment une hypotension artérielle (vasodilatation, hypovolémie) qui peut aggraver la défaillance hépatique initiale (hépatite hypoxique) [1]. Un état circulatoire hyperkinétique est le plus fréquemment rencontré mais l’évaluation de la volémie et de la fonction cardiaque sont nécessaires, certains patients développant une dysfonction cardiaque droite ou gauche [1]. Il n’existe pas d’étude spécifique chez ces patients concernant le remplissage vasculaire, le choix du soluté et aussi le choix des amines vasopressives [2,3].

- Plus de la moitié des patients en IHA ont une insuffisance surrénalienne au minimum relative [4,5]. Une seule étude rétrospective, de très faible niveau de preuve, a rapporté une diminution significative de la posologie de noradrénaline chez 20 patients recevant 300 mg/j d’hydrocortisone en comparaison à un groupe de 20 patients non traités (dont les 2/3 présentaient une IHA) [6]. Le dépistage et le traitement de cette pathologie reste débattue dans la population générale de réanimation [7–9].

- L’intubation trachéale est le plus fréquemment indiquée en cas de score de Glasgow inférieur 8. Concernant le réglage de la ventilation mécanique, il n’existe pas d’étude spécifique à cette population [10,11]. Il existe un risque potentiel de congestion sus-hépatique si une pression expiratoire positive (PEP) élevée est utilisée (>10 cmH₂O) [12–14].

- Il n’existe pas d’essai contrôlé randomisé (ECR) évaluant les pratiques de sédation analgésie chez les patients en IHA. Dans la population générale, les études montrent l’intérêt sur la morbi-mortalité de minimiser la profondeur et la durée de sédation, de même probablement qu’éviter l’utilisation de benzodiazépines [15,16]. Chez des patients avec encéphalopathie aigüe ou chronique, une métaanalyse (8 ECR, n=736 patients) a montré que le flumazénil permettait une diminution du score d’encéphalopathie, suggérant également un effet délétère des benzodiazépines dans cette population [17]. La dexmédétomidine doit être utilisée avec prudence du fait d’un métabolisme exclusivement hépatique [18]. Il n’existe pas d’étude permettant de recommander ou non l’utilisation systématique d’une sédation chez les patients au stade de coma en l’absence d’hypertension intracrânienne (HTIC). L’HTIC complique 20% des patients en IHA [19], et doit être régulièrement évaluée chez les patients en encéphalopathie sévère (stade 3-4). Deux études observationnelles multicentriques menées chez des patients avec encéphalopathie sévère n’ont pas montré de différence significative quant à la mortalité à un mois, que les patients soient monitorés par un capteur de pression intracrânienne (PIC) ou non (données regroupées : RR = 0,79 ; IC95% 0,61-1,02) [20,21]. Le capteur de PIC est associé à une complication hémorragique dans 7 à 20 % des cas chez les patients en IHA [20–22]. Le Doppler transcrânien pourrait être utilisé en première intention dans ce contexte. Il n’existe pas de traitement de l’HTIC spécifique aux patients avec IHA [23–28].

- Concernant la gestion de l'hémostase : une étude observationnelle multicentrique récente, chez 1770 patients avec IHA, a rapporté un taux d'hémorragie spontanée de 10 % (origine digestive haute dans 84 % des cas), et un taux de complications associées à un geste invasif de 1 % [29]. Malgré un INR élevé et un taux de plaquette bas, ce faible taux de complications hémorragiques serait expliqué par un équilibre entre certains facteurs pro et anticoagulants chez les patients en IHA [30]. L'administration de facteurs de coagulation peut fausser la procédure de décision de TH chez ces patients. Elle ne devrait être réservée qu'en cas de complication hémorragique, ou de procédure invasive à haut risque de complication.
- Concernant l'épuration extra-rénale, il n'existe pas d'ECR permettant d'évaluer quelle stratégie et quel timing sont préférables chez les patients en IHA en termes de morbi-mortalité [19]. L'anticoagulation régionale au citrate doit être strictement monitorée pour ses effets métaboliques secondaires plus fréquents chez les patients avec IHA sévère [31].
- Concernant les systèmes de suppléance hépatique, 2 essais contrôlés, dont un randomisé incluant 115 patients avec IHA (non liée à un choc cardiogénique), n'ont pas montré de diminution significative de la mortalité (données regroupées : RR = 0,82 ; IC95% 0,42-1,59) [32,33]. La place des suppléances hépatiques dans le management des patients présentant une IHA n'est pas définie ; ces techniques ne doivent pas retarder la prise en charge du patient par un centre de TH.
- L'IHA s'accompagne fréquemment de désordres hydro-électrolytiques et métaboliques, en particulier dans les formes d'installation rapide, lorsqu'elle est associée à une insuffisance rénale [34]. L'hypoglycémie est fréquente dans les formes les plus sévères d'IHA [34,35]. Ses manifestations cliniques se confondent avec les signes d'encéphalopathie. La surveillance de la glycémie devrait probablement être effectuée au minimum toutes les deux heures. Aucune étude n'a évalué les objectifs glycémiques idéaux. Une hyponatrémie (sodium < 130 mmol/L) est fréquemment constatée au cours des IHA [36]. L'hyponatrémie augmente le risque de développer une encéphalopathie hépatique. Il a été démontré qu'il existait une corrélation entre la natrémie et la PIC. L'administration de sérum salé hypertonique pour un objectif de natrémie entre 145 et 155 mmol/L réduisait significativement la PIC [27]. Toutefois, une élévation de la natrémie au-delà de 150 mmol/L est délétère. En pratique, il est probablement recommandé de maintenir une natrémie entre 140 et 145 mmol/L, avec une correction progressive de l'hyponatrémie (augmentation maximum de 10 mmol/L par 24 h) [37]. Les autres anomalies électrolytiques doivent être corrigées, en particulier l'hypophosphorémie, fréquente au cours de l'amélioration de la fonction hépatique.
- L'IHA compliquée de défaillance d'organes s'accompagne d'un état d'hypercatabolisme, comme tout patient en soins critiques. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la nutrition de ces patients.
- De la même façon, l'utilisation de laxatifs osmotiques ou d'antibiotiques non absorbables pour diminuer l'ammoniémie n'est pas recommandée [34].
- La prévention des hémorragies digestives de stress est préconisée dans cette population à risque [34].
- Concernant le risque infectieux, plus de 2 tiers des patients en IHA développent une infection bactérienne, et 1 tiers une infection fongique [38]. Les thérapeutiques anti-infectieuses devraient être débutées en cas de suspicion, incluant l'aggravation d'une encéphalopathie (facteur de risque associé à l'infection le plus important dans cette population) [39], et être ciblées sur les entérobactéries et Cocci Gram+ [38] en tenant compte de l'écologie du service avant identification microbiologique.

Références :

- [1] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver International* 2012;32:1039–52. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x.
- [2] Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014;349:g4561.
- [3] Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0129305. doi:10.1371/journal.pone.0129305.
- [4] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395–402. doi:10.1053/jhep.2002.34514.
- [5] Etogo-Asse F-E, Atogo-Asse F-E, Vincent RP, Hughes SA, Auzinger G, Le Roux CW, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int* 2012;32:128–36. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02657.x.
- [6] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of suprathreshold doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver International* 2003;23:71–77.
- [7] Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017;43:1751–63. doi:10.1007/s00134-017-4919-5.
- [8] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:797–808. doi:10.1056/NEJMoa1705835.
- [9] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:809–18. doi:10.1056/NEJMoa1705716.
- [10] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253–63. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST.
- [11] Audimoolam VK, McPhail MJW, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014;42:592–600. doi:10.1097/01.ccm.0000435666.15070.d5.
- [12] Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL. Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:504–10. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633699.
- [13] Neuschwander A, Futier E, Jaber S, Pereira B, Eurin M, Marret E, et al. The effects of intraoperative lung protective ventilation with positive end-expiratory pressure on blood loss during hepatic resection surgery: A secondary analysis of data from a published randomised control trial (IMPROVE). *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:292–8. doi:10.1097/EJA.0000000000000390.
- [14] Ukere A, Meisner S, Greiwe G, Opitz B, Bente D, Nashan B, et al. The influence of PEEP and positioning on central venous pressure and venous hepatic hemodynamics in patients undergoing liver resection. *J Clin Monit Comput* 2017;31:1221–8. doi:10.1007/s10877-016-9970-1.
- [15] Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, Salinas PD, Celi LA. Effect of Protocolized Sedation on Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:613–23. doi:10.1016/j.mayocp.2015.02.016.
- [16] Society of Critical Care Medicine. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility and Sleep Disruption in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* n.d.:In press.
- [17] Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002798. doi:10.1002/14651858.CD002798.
- [18] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:893–913. doi:10.1007/s40262-017-0507-7.
- [19] Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Journal of Hepatology* 2013;59:74–80. doi:10.1016/j.jhep.2013.02.010.
- [20] Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, Durkalski V, Sanders C, Lee WM. Outcomes and Complications of Intracranial Pressure Monitoring in Acute Liver Failure: A Retrospective Cohort Study*. *Critical Care Medicine* 2014;42:1157–67. doi:10.1097/CCM.0000000000000144.
- [21] Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiødt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–64. doi:10.1016/S0016-5085(03)01051-5.
- [22] Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157–8.
- [23] Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Bjerring PN, Hauerberg J, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *Journal of Hepatology* 2016;65:273–9. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.003.
- [24] Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure—a controlled clinical trial. *Journal of Hepatology* 2004;41:89–96. doi:10.1016/j.jhep.2004.03.017.
- [25] Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate in Acute Liver Failure: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2009;136:2159–68.

doi:10.1053/j.gastro.2009.02.050.

- [26] Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625–9. doi:10.1136/gut.23.7.625.
- [27] Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464–70. doi:10.1002/hep.20056.
- [28] Wijdicks EF., Nyberg S. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplantation Proceedings* 2002;34:1220–2. doi:10.1016/S0041-1345(02)02804-X.
- [29] Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Schilsky M, Fontana RJ, Peterseim C, et al. Bleeding complications in acute liver failure: Liver Failure/Cirrhosis/Portal Hypertension. *Hepatology* 2018;67:1931–42. doi:10.1002/hep.29694.
- [30] Habib M, Roberts LN, Patel RK, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver International* 2014;34:672–8. doi:10.1111/liv.12369.
- [31] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Critical Care* 2012;16:R162. doi:10.1186/cc11485.
- [32] Schmidt L. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial. *Liver Transplantation* 2003;9:290–7. doi:10.1053/jlts.2003.50051.
- [33] Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2013;159:522–531.
- [34] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047–81. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [35] Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *New England Journal of Medicine* 2013;369:2525–34. doi:10.1056/NEJMra1208937.
- [36] O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26:3501–8. doi:10.1093/ndt/gfr050.
- [37] Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *British Journal of Anaesthesia* 2015;114:615–22. doi:10.1093/bja/aeu409.
- [38] Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402. doi:10.1055/s-2007-1007252.
- [39] Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Medicine* 2009;35:1390–6. doi:10.1007/s00134-009-1472-x.

Tableau 1. Prise en charge symptomatique des défaillances d'organe extrahépatiques au cours de l'insuffisance hépatique sévère

	Ce qu'il faut faire	Ce qu'il ne faut pas faire
Système Neurologique	<p>Surveillance neurologique</p> <p>Maintien de la natrémie entre 140 et 145 mmol/l</p> <p>Dépistage toutes les 2h et traitement des hypoglycémies</p> <p>Intubation si score de Glasgow < 8</p> <p>Stratégie de minimisation de la sédation</p> <p>Doppler trans-crânien</p> <p>Si HTIC : traitement non spécifique</p>	<p>Administration de benzodiazépines et autres psychotropes (incluant métopropramide)</p> <p>Traitement visant à diminuer l'ammoniémie (laxatifs /antibiotiques non absorbables)</p>
Système Respiratoire	Ventilation mécanique protectrice selon les recommandations usuelles	
Système Hémodynamique	<p>Evaluation répétée de la volémie, de la fonction cardiaque droite et gauche</p> <p>Remplissage par des cristalloïdes en 1^{ère} intention</p> <p>Hypotension réfractaire traitée par noradrénaline</p>	
Système Rénal	EER selon les indications usuelles	AINS et autres néphrotoxiques
Système Gastrointestinal	Prévention des hémorragies digestives selon les recommandations usuelles	
Hémostase		Administration systématique de facteurs de la coagulation ou plaquettes en l'absence d'hémorragie
Système Immunitaire	Antibiothérapie dès suspicion d'un sepsis incluant l'aggravation de l'encéphalopathie	

Abréviations : HTIC : hypertension intracrânienne, EER : Epuration extra-rénale, AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien, CGP : Cocci gram positif.

Champ 2. Insuffisance hépatique aigüe sur cirrhose

Introduction

La cirrhose correspond au stade ultime des maladies chroniques du foie. La prévalence est estimée à environ 2000 à 3300 cas par millions d'habitants. Au total, on estime que 700 000 personnes sont atteintes de cirrhose en France avec 100 à 150 000 décès par an. Les causes en sont nombreuses. L'alcool, le syndrome métabolique et les virus sont responsables de 90% des cirrhoses. La physiopathologie correspond à un remplacement progressif des tissus sains par des nodules et du tissu fibreux altérant peu à peu la fonction hépatique et engendrant un bloc intra-hépatique. Ces modifications architecturales font le lit de complications sévères pouvant nécessiter une hospitalisation en soins critiques et menacer le pronostic vital. Elles sont liées à l'insuffisance hépatique et/ou à l'hypertension portale et peuvent être spécifiques de la maladie (infection spontanée du liquide d'ascite, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou en rapport avec une gastropathie d'hypertension portale, syndrome hépatorénal ou encéphalopathie) ou aspécifique (infection, insuffisance rénale aigüe). Par ailleurs, compte tenu de la prévalence de la maladie, il est fréquent que le motif d'admission initiale en soins critiques ne soit pas une complication de la cirrhose mais toutes autres pathologies susceptibles d'entraîner des défaillances d'organe : choc septique en rapport avec une pneumopathie, péritonite communautaire, accident vasculaire cérébral, traumatisme grave.... Dans ces circonstances, même si la cirrhose était compensée voire même souvent non diagnostiquée à l'admission, l'agression initiale est susceptible d'aboutir à une décompensation de la maladie hépatique.

L'hospitalisation en soins critiques des malades atteints de cirrhose est associée à une mortalité de l'ordre de 30 à 50%. La gravité de la cirrhose était initialement établie par le score de Child-Turcotte [1] modifié par Pugh [2]. Plus récemment, une nouvelle entité décrivant la décompensation aigüe de la cirrhose et appelée « Acute-on-Chronic Liver Failure » (ACLF) a été individualisée. Elle repose sur le nombre de défaillances d'organes associées à la complication [3]. Ainsi, le nombre de défaillances d'organes c'est-à-dire le grade d'ACLF s'est avéré plus pertinent que les scores habituels pour prédire la mortalité des patients atteints de cirrhose en réanimation [4,5]. L'ACLF est un syndrome dynamique qui peut survenir chez un malade avec une longue histoire de cirrhose ou être un mode d'entrée dans la maladie cirrhotique.

Les recommandations qui suivent concernent la prise en charge des principales complications entraînant l'hospitalisation des patients atteints de cirrhose en soins critiques, ainsi que les particularités de la prise en charge d'un tel patient dans un service de soins critiques.

Références :

- [1] Child C, Turcotte J. Surgery and portal hypertension. *Surgery and portal hypertension*, Philadelphia: Saunders; 1964, p. 50–64.
- [2] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646–9.
- [3] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.e9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [4] Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival*: *Critical Care Medicine* 2010;38:2108–16. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9.
- [5] Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 2012;56:95–102. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.024.

Question 4 : Chez le patient cirrhotique, existe-t-il des critères pour guider l'admission ou la non-admission en soins critiques afin d'améliorer le pronostic ?

Arnaud Galbois (Quincy-sous-Sénart), Thierry Gustot (Bruxelles)

R4 – Il n'est probablement pas recommandé de refuser d'admettre les patients cirrhotiques en soins critiques, du fait de leur seule maladie cirrhotique.

Grade 2-, Accord FORT

Argumentaire : Les patients cirrhotiques représentent une part croissante des admissions en réanimation [1–4]. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de critères objectifs et spécifiques de ces patients permettant de guider leur admission en soins critiques.

La définition récente d'une nouvelle entité clinique, l'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF), comme une décompensation aigüe de la cirrhose associée à une ou des défaillances d'organes définies par le CLIF-SOFA pourrait être utile pour identifier précocement les patients qui pourraient bénéficier d'une admission en réanimation. En effet, l'ACLF est associée à une mortalité à 28 jours d'au moins 15% [5].

Parmi les éléments pouvant guider une décision d'admission en réanimation, les scores de gravité initiale ont été analysés dans plusieurs revues de la littérature [6–10] regroupant les études observationnelles ayant évalué ces scores [11–32] auxquelles s'ajoutent les études les plus récentes [33–41]. Pour prédire la mortalité à court terme (en réanimation ou hospitalière), les scores de défaillance d'organes SOFA (23 études, AUC : 0,70 à 0,95), CLIF-SOFA (7 études, AUC : 0,72 à 0,83) et CLIF-C Acute on Chronic Liver Failure (1 étude, C-index 0,76) ont des performances similaires [32,33,39]. Leurs performances sont meilleures que celles des scores généraux de réanimation tels que l'APACHE2 (20 études, AUC : 0,66 à 0,90), l'APACHE3 (5 études, AUC : 0,72 à 0,91) ou le SAPS2 (6 études, AUC : 0,74 à 0,89). Les études rapportant le pronostic à 6 mois retrouvent des résultats similaires [42]. La performance des scores spécifiques du foie est inférieure, le MELD (18 études, AUC : 0,70 à 0,93) étant légèrement meilleur que le Child-Pugh (21 études, AUC : 0,55 à 0,87) [43]. Les dérivés du MELD (MELD-Na, iMELD, MESO) ne sont pas plus performants que le MELD [24,27,30]. La classification de d'Amico, basée sur les antécédents de décompensation de la cirrhose, n'est pas associée au pronostic en réanimation [24,44].

Le nombre de défaillances d'organes à l'admission en réanimation, est également associé à la mortalité à court terme [4,8,13,24,30,45,46]. Une large étude multicentrique récente menée sur 17044 patients cirrhotiques en réanimation rapporte un taux de mortalité hospitalière <50% chez les patients avec 3 défaillances d'organes ou plus, rendant illégitime le fait de refuser l'admission en réanimation d'un patient cirrhotique sur ce seul critère [46].

Par ailleurs, le motif d'admission influence également le pronostic, l'hémorragie digestive étant classiquement associée à un meilleur pronostic et le choc septique à un moins bon pronostic [5,30,38,47]. Enfin, parmi les malades cirrhotiques admis en réanimation, ceux l'ayant été directement ont un pronostic meilleur que ceux ayant d'abord été admis en service d'hépatologie, soulignant l'intérêt d'une admission précoce en réanimation [2,5,24,48].

A l'instar des patients non cirrhotiques, le pronostic des patients cirrhotiques à l'admission en réanimation est donc très largement associé à la présence de défaillance(s) d'organe(s) gradées au sein de différents scores. Néanmoins, aucun de ces scores ne dispose de caractéristiques prédictives suffisamment performantes pour guider le pronostic individuel des patients. Il n'existe donc pas d'indicateur fiable de futilité de la réanimation chez les malades cirrhotiques, quelle que soit la gravité de la cirrhose ou le nombre de défaillances d'organes [49].

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que le pronostic en réanimation des patients cirrhotiques s'était amélioré ces dernières années (effet période indépendamment associé à la mortalité), qu'ils soient admis pour des motifs variés [2,20,33,41,46,47,50,51] pour rupture de varices œsophagiennes [52] ou pour choc septique [4,53]. Ces progrès récents plaident également pour une admission large des patients cirrhotiques en réanimation.

Les critères de réévaluation de l'intensité des soins au cours du séjour en réanimation sont envisagés dans la question 10.

Références :

- [1] McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, Harrison DA, Rowan KA, Bernal W. Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units. *Crit Care Med* 2018. doi:10.1097/CCM.0000000000002961.
- [2] O'Brien AJ, Welch CA, Singer M, Harrison DA. Prevalence and outcome of cirrhosis patients admitted to UK intensive care: a comparison against dialysis-dependent chronic renal failure patients. *Intensive Care Med* 2012;38:991–1000. doi:10.1007/s00134-012-2523-2.
- [3] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008;13 Suppl 2:40–4. doi:10.1258/jhsrp.2007.007101.
- [4] Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved Prognosis of Septic Shock in Patients With Cirrhosis: A Multicenter Study*. *Critical Care Medicine* 2014;42:1666–75. doi:10.1097/CCM.0000000000000321.
- [5] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.e9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [6] Galbois A, Das V, Carbonell N, Guidet B. Prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit: Which consequences for liver transplantation? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2013;37:455–66. doi:10.1016/j.clinre.2013.05.001.
- [7] Karvellas CJ, Bagshaw SM. Advances in management and prognostication in critically ill cirrhotic patients: Current Opinion in Critical Care 2014;20:210–7. doi:10.1097/MCC.0000000000000067.
- [8] Saliba F, Ichaï P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Current Opinion in Critical Care* 2013;19:154–60. doi:10.1097/MCC.0b013e32835f0c17.
- [9] Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24:453–64. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02998.x.
- [10] Berry PA, Thomson SJ, Rahman TM, Ala A. Review article: towards a considered and ethical approach to organ support in critically-ill patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:174–82. doi:10.1111/apt.12133.
- [11] Zauner CA, Apsner RC, Kranz A, Kramer L, Madl C, Schneeweiss B, et al. Outcome prediction for patients with cirrhosis of the liver in a medical ICU: A comparison of the APACHE scores and liver-specific scoringsystems n.d.:5.
- [12] Zauner C, Schneeweiss B, Schneider B, Madl C, Klos H, Kranz A, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:517–22.
- [13] Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 2001;34:255–61. doi:10.1053/jhep.2001.26522.
- [14] Tsai M-H, Chen Y-C, Ho Y-P, Fang J-T, Lien J-M, Chiu C-T, et al. Organ system failure scoring system can predict hospital mortality in critically ill cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:251–7.
- [15] Chen YC, Tsai MH, Ho YP, Hsu CW, Lin HH, Fang JT, et al. Comparison of the severity of illness scoring systems for critically ill cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 2004;61:111–8.
- [16] Ho Y-P, Chen Y-C, Yang C, Lien J-M, Chu Y-Y, Fang J-T, et al. Outcome prediction for critically ill cirrhotic patients: a comparison of APACHE II and Child-Pugh scoring systems. *J Intensive Care Med* 2004;19:105–10. doi:10.1177/0885066603261991.
- [17] Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, Musch A, Zickermann H, Dumoulin F-L, et al. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004;30:1564–71. doi:10.1007/s00134-004-2346-x.
- [18] Tsai M-H, Peng Y-S, Lien J-M, Weng H-H, Ho Y-P, Yang C, et al. Multiple organ system failure in critically ill cirrhotic patients. A comparison of two multiple organ dysfunction/failure scoring systems. *Digestion* 2004;69:190–200. doi:10.1159/000078789.
- [19] Chen Y-C, Tian Y-C, Liu N-J, Ho Y-P, Yang C, Chu Y-Y, et al. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients: Sofa and Apache III in Liver Cirrhosis. *International Journal of Clinical Practice* 2005;60:160–6. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00634.x.
- [20] Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, et al. Risk factors, Sequential Organ Failure Assessment and Model for End-stage Liver Disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;23:883–93. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02842.x.
- [21] Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Manousou P, et al. Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48 h after admission. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23:1223–7. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05269.x.
- [22] Juneja D, Gopal PB, Kapoor D, Raya R, Sathyanarayanan M, Malhotra P. Outcome of patients with liver cirrhosis

- admitted to a specialty liver intensive care unit in India. *J Crit Care* 2009;24:387–93. doi:10.1016/j.jcrc.2008.12.013.
- [23] Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Austin M, Auzinger G, Bernal W, et al. Bacteremia, acute physiology and chronic health evaluation II and modified end stage liver disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure. *Crit Care Med* 2010;38:121–6. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b42a1c.
- [24] Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: Early prognosis and long-term survival*: *Critical Care Medicine* 2010;38:2108–16. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9.
- [25] Filloux B, Chagneau-Derrode C, Ragot S, Voultoury J, Beauchant M, Silvain C, et al. Short-term and long-term vital outcomes of cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1474–80. doi:10.1097/MEG.0b013e32834059cd.
- [26] Tu K-H, Jenq C-C, Tsai M-H, Hsu H-H, Chang M-Y, Tian Y-C, et al. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011;36:445–50. doi:10.1097/SHK.0b013e31822fb7e2.
- [27] Cavallazzi R, Awe OO, Vasu TS, Hirani A, Vaid U, Leiby BE, et al. Model for End-Stage Liver Disease score for predicting outcome in critically ill medical patients with liver cirrhosis. *J Crit Care* 2012;27:424.e1-6. doi:10.1016/j.jcrc.2011.11.014.
- [28] Cholongitas E, Agarwal B, Antoniadis N, Burroughs AK. Patients with cirrhosis admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 2012;57:230–1; author reply 231-232. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.024.
- [29] Juneja D, Gopal PB, Kapoor R, Raya R, Sathyanarayanan M. Profile and outcome of patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *J Intensive Care Med* 2012;27:373–8. doi:10.1177/0885066611400277.
- [30] Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol* 2012;56:95–102. doi:10.1016/j.jhep.2011.06.024.
- [31] Olmez S, Gümürdülü Y, Tas A, Karakoc E, Kara B, Kidik A. Prognostic markers in cirrhotic patients requiring intensive care: a comparative prospective study. *Ann Hepatol* 2012;11:513–8.
- [32] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2014;61:1038–47. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [33] Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, et al. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score. *Am J Gastroenterol* 2014;109:554–62. doi:10.1038/ajg.2013.466.
- [34] Bao Q, Wang B, Yu L, Weng H, Ge J, Li L. A modified prognostic score for critically ill patients with cirrhosis: An observational study: Prognostic score for cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016;31:450–8. doi:10.1111/jgh.13076.
- [35] Peeraphatdit T, Naksuk N, Thongprayoon C, Harmsen WS, Therneau TM, Ricci P, et al. Prognostic Value of Model for End-Stage Liver Disease Score Measurements on a Daily Basis in Critically Ill Patients With Cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1196–206. doi:10.1016/j.mayocp.2015.06.017.
- [36] Campbell J, McPeake J, Shaw M, Puxty A, Forrest E, Soulsby C, et al. Validation and analysis of prognostic scoring systems for critically ill patients with cirrhosis admitted to ICU. *Crit Care* 2015;19:364. doi:10.1186/s13054-015-1070-y.
- [37] Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60:570–8. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.012.
- [38] Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int* 2014;34:1496–503. doi:10.1111/liv.12520.
- [39] Emerson P, McPeake J, O'Neill A, Gilmour H, Forrest E, Puxty A, et al. The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general intensive care unit. *Journal of Critical Care* 2014;29:1131.e1-1131.e6. doi:10.1016/j.jcrc.2014.06.027.
- [40] Annamalai A, Harada MY, Chen M, Tran T, Ko A, Ley EJ, et al. Predictors of Mortality in the Critically Ill Cirrhotic Patient: Is the Model for End-Stage Liver Disease Enough? *Journal of the American College of Surgeons* 2017;224:276–82. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.11.005.
- [41] McPhail MJW, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, Lee G-H, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Scoring System. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:1353-1360.e8. doi:10.1016/j.cgh.2014.08.041.
- [42] Pan H-C, Jenq C-C, Tsai M-H, Fan P-C, Chang C-H, Chang M-Y, et al. Scoring systems for 6-month mortality in critically ill cirrhotic patients: a prospective analysis of chronic liver failure - sequential organ failure assessment score (CLIF-SOFA). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2014;40:1056–65. doi:10.1111/apt.12953.
- [43] Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* 2016;95:e2877. doi:10.1097/MD.0000000000002877.
- [44] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–31. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013.
- [45] Arabi Y, Ahmed QAA, Haddad S, Aljumah A, Al-Shimemeri A. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:333–9.
- [46] Majumdar A, Bailey M, Kemp WM, Bellomo R, Roberts SK, Pilcher D. Declining mortality in critically ill patients with cirrhosis in Australia and New Zealand between 2000 and 2015. *J Hepatol* 2017;67:1185–93.

doi:10.1016/j.jhep.2017.07.024.

- [47] Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017;7:33. doi:10.1186/s13613-017-0249-6.
- [48] Bahirwani R, Ghabril M, Forde KA, Chatrath H, Wolf KM, Uribe L, et al. Factors that predict short-term intensive care unit mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1194-1200.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.035.
- [49] Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S13-24. doi:10.1016/S0168-8278(12)60003-8.
- [50] Galbois A, Trompette M-L, Das V, Boëlle P-Y, Carbonell N, Thabut D, et al. Improvement in the prognosis of cirrhotic patients admitted to an intensive care unit, a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:897–904. doi:10.1097/MEG.0b013e3283544816.
- [51] Shawcross DL, Austin MJ, Abeles RD, McPhail MJW, Yeoman AD, Taylor NJ, et al. The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost? *J Hepatol* 2012;56:1054–62. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.014.
- [52] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–9. doi:10.1002/hep.20339.
- [53] Sauneuf B, Champigneulle B, Soummer A, Mongardon N, Charpentier J, Cariou A, et al. Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Critical Care* 2013;17:R78. doi:10.1186/cc12687.

Question 5 : Chez les patients cirrhotiques en soins critiques, quelles modalités spécifiques de prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité?

Experts : Carole Ichai (Nice), Claire Francoz (Clichy)

R5.1 – Afin de définir et d'évaluer la sévérité de l'insuffisance rénale aigüe chez les patients cirrhotiques, les experts suggèrent :

- **d'utiliser la classification KDIGO modifiée pour ces patients (Tableau 2);**
- **de traiter l'insuffisance rénale aigüe selon son stade de gravité et selon l'algorithme proposé (Figure 2);**
- **de ne pas contre-indiquer de principe une épuration extrarénale en cas d'insuffisance rénale aigüe chez le patient cirrhotique du fait de sa seule pathologie cirrhotique.**

Avis d'experts

Argumentaire : En dehors du contexte de cirrhose, la référence pour poser le diagnostic d'IRA et en évaluer la sévérité repose sur la classification KDIGO [1,2]. La limite de cette classification pour la population de patients atteints de cirrhose est l'utilisation du débit urinaire. En effet, dans les formes avancées, la cirrhose est souvent associée à une oligurie et à une rétention hydrosodée, conduisant à la formation d'œdème et d'ascite, alors que la fonction rénale est normale. A l'inverse, l'utilisation de diurétiques, pour traiter l'ascite et les œdèmes, peut entraîner un débit urinaire élevé et inadapté à la fonction rénale. Les experts du Club International de l'Ascite ont donc proposé d'utiliser la classification KDIGO pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'IRA, en se basant sur les mêmes critères de créatininémie, mais en supprimant le critère diurèse [2]. Plusieurs études ont montré que cette classification modifiée avait une bonne valeur pronostique avec une mortalité précoce bien corrélée à la sévérité de l'IRA [3–7]. Il est important de noter qu'est prise en compte la variation de la créatininémie par rapport à une valeur de base, et non la valeur absolue de la créatininémie. En effet, la créatininémie en tant que marqueur de la fonction rénale a de nombreuses limites chez les patients ayant une cirrhose, incluant (i) une diminution de créatine musculaire, précurseur de la créatinine, liée à la sarcopénie fréquente dans ce contexte [8], (ii) une augmentation du volume de distribution liée à l'ascite et aux œdèmes, (iii) une interférence dans les techniques de dosage de la créatininémie liée à l'augmentation de la bilirubinémie [9,10]. L'utilisation de la classification KDIGO modifiée est importante car elle permet d'adapter la prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe selon sa gravité (Figure 2). Ainsi, alors que l'éviction des facteurs favorisants peut suffire à un stade précoce, un remplissage vasculaire par de l'albumine est nécessaire en cas de progression vers un stade 2 ou 3 [1]. Enfin, malgré un pronostic très péjoratif, l'épuration extrarénale d'une insuffisance rénale aigüe au cours de la cirrhose n'est pas contre-indiquée à condition que celle-ci soit de courte durée et intégrée dans un projet thérapeutique tel qu'une transplantation hépatique et/ou dans le contexte d'un facteur déclenchant réversible sous traitement comme une sepsis [11].

Références :

- [1] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [2] Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology* 2015;62:968–74. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029.
- [3] Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204. doi:10.1186/cc11454.
- [4] Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692–702. doi:10.1007/s00134-009-1530-4.
- [5] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–62. doi:10.1002/hep.25735.
- [6] Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Hepatology* 2013;59:482–9.

doi:10.1016/j.jhep.2013.03.039.

- [7] Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013;59:474–81. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.036.
- [8] Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438-445.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.09.156.
- [9] Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269–78. doi:10.1053/ajkd.2003.50035.
- [10] Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23 (Pt 1):1–25. doi:10.1177/000456328602300101.
- [11] Durand F, Olson JC, Nadim MK. Renal dysfunction and cirrhosis. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:457–62. doi:10.1097/MCC.0000000000000457.

Tableau 2 : Classification KDIGO modifiée de l'IRA chez les patients atteints de cirrhose [2]

Créatininémie de base	Une créatininémie datant de moins de 3 mois avant l'épisode d'IRA est considérée comme la créatininémie de base. Si plusieurs créatininémie sont disponibles, la valeur la plus récente doit être utilisée. En l'absence de créatininémie disponible au cours des 3 mois précédents, la créatininémie à l'admission doit être considérée comme la créatininémie de base
Définition de l'IRA	Augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) dans les 48 h suivant l'admission ou $> 1,5$ fois la créatininémie de base mesurée dans les 7 jours précédents
Classification de l'IRA	Stade 1 : augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) ou $> 1,5$ à 2 fois la créatininémie de base Stade 2 : augmentation de la créatininémie > 2 à 3 fois la créatininémie de base Stade 3 : augmentation de la créatininémie > 3 fois la créatininémie de base ou ≥ 4 mg/dL ($353,6$ $\mu\text{mol/L}$) ou début d'épuration extra-rénale

Figure 2. Prise en charge de l'IRA du cirrhotique basée sur la classification KDIGO modifiée [2].

* Selon la classification KDIGO modifiée

§ Agents néphrotoxiques (AINS, vasodilatateurs), diurétiques

*** Syndrome hépatorénal (critères selon le tableau 2))

§§ Selon les RFE SFAR/SRLF EER en réanimation (2014)

***** Selon les RFE SFAR/SRLF IRA en réanimation (2015)

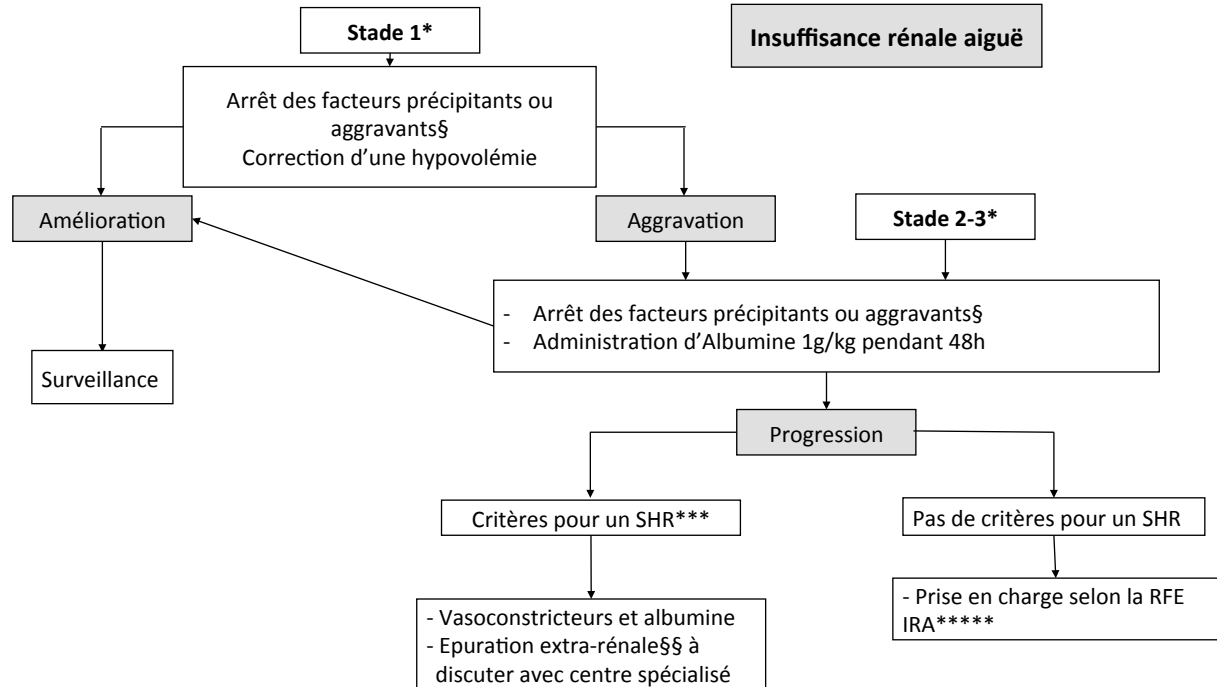


Tableau 3. Définition du syndrome hépatorénal (selon [2])

Tous les critères décrits dans le tableau ci-dessous doivent être respectés pour retenir le diagnostic de syndrome hépatorénal devant une insuffisance rénale aiguë

● Diagnostic de cirrhose avec présence d'ascite
● Diagnostic d'IRA stade 2 ou 3 selon les critères KDIGO modifiés (tableau 2), sans prendre en compte la valeur de la créatininémie
● Absence de réponse après 2 jours consécutifs d'arrêt des diurétiques et remplissage vasculaire par de l'albumine (1g/kg)
● Absence d'état de choc
● Absence d'administration récente de néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides, produits de contraste iodé)
● Absence de signe d'atteinte rénale parenchymateuse définie par (1) absence de protéinurie > 500 mg/jour, absence d'hématurie > 50 érythrocytes par champ, échographie rénale normale

R5.2 – Il est probablement recommandé de traiter, chez les patients cirrhotiques hospitalisés en soins critiques, un syndrome hépatorénal (SHR) par un vasoconstricteur (terlipressine en première intention), en association avec de l'albumine.

Grade 2+, Accord FORT

Argumentaire : L'efficacité de l'association vasoconstricteur et albumine sur la survie à court terme et la régression du SHR a été suggérée par plusieurs métaanalyses [1–3].

L'objectif de la vasoconstriction est de contrebalancer la vasodilatation artérielle splanchnique et ainsi d'améliorer la perfusion rénale. Le traitement de référence est la terlipressine. Une métaanalyse Cochrane ayant inclus neuf études randomisées (394 patients) comparant différents vasoconstricteurs en association à l'albumine a ainsi conclu à la supériorité de la terlipressine pour le traitement du SHR [4]. Les travaux les plus récents suggèrent que le taux de réponse, en terme d'amélioration de la fonction rénale (réponse complète, ou partielle) varie de 64 à 76% (4-5). Ces taux sont toutefois nettement moins élevés en cas de récurrence du SHR (20% des cas). La terlipressine est habituellement administrée en bolus, par voie intraveineuse, à la dose initiale de 0,5 mg à 1 mg toutes les 4 à 6 h, puis augmentée progressivement, si la créatininémie ne diminue pas de plus de 25%, jusqu'à un maximum de 2 mg toutes les 4 à 6 h. Le traitement est maintenu jusqu'à l'obtention d'une réponse complète ou pour une durée maximale de 14 jours en cas de réponse partielle. Une alternative est l'administration de la terlipressine en continu, aux mêmes doses quotidiennes (soit de 2 à 12 mg/24 h IVSE), qui semble aussi efficace que les bolus, mais qui permet des doses quotidiennes moindres, diminuant ainsi le risque d'effets indésirables liés au traitement [5] tels que l'ischémie cardiaque ou intestinale, l'œdème pulmonaire, ou encore les nécroses des extrémités. Plus récemment, une autre métaanalyse a souligné que la noradrénaline pourrait constituer une alternative acceptable en cas de voie centrale disponible (la terlipressine pouvant être administrée sur une veine périphérique) [3]. En effet, aucune différence de réversibilité ou de rechute du SHR n'était retrouvée entre les bras terlipressine + albumine et noradrénaline + albumine, le nombre de

patients inclus dans ces études restant toutefois faible. A l'inverse, l'association midodrine et octréotide est moins efficace et ne doit pas être utilisée [6,7].

L'ajout d'albumine peut toutefois être discuté dans la mesure où ses effets bénéfiques n'ont été démontrés qu'en association aux traitements vasoconstricteurs. En effet, si l'administration d'albumine pourrait permettre une amélioration de l'hémodynamique systémique via une augmentation du débit cardiaque d'une part, et grâce à ces propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires d'autre part [8], aucune étude n'a jamais comparé une stratégie associant vasoconstricteurs et albumine à une autre se contentant de vasoconstricteurs. Ainsi, les doses d'albumine habituellement recommandées (1 g/kg avant le début du traitement vasoconstricteur puis 20 à 40 g/jour) [9] et la durée de traitement restent empiriques, tout comme les objectifs hémodynamiques qui ne sont pas définis. L'incertitude concernant l'effet propre de l'albumine ainsi que le changement récent de définition du syndrome hépatorenal pouvant modifier l'interprétation des résultats des études antérieures nous ont conduit à abaisser le niveau de preuve de la recommandation.

Références :

- [1] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–84. doi:10.1002/hep.23286.
- [2] Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94–102. doi:10.1016/S2468-1253(16)30157-1.
- [3] Nanda A, Reddy R, Safraz H, Salameh H, Singal AK. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018;52:360–7. doi:10.1097/MCG.0000000000000913.
- [4] Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. doi:10.1002/14651858.CD011532.pub2.
- [5] Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–92. doi:10.1002/hep.28396.
- [6] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567–74. doi:10.1002/hep.27709.
- [7] Cavallin M, Fasolato S, Marengo S, Piano S, Tonon M, Angeli P. The Treatment of Hepatorenal Syndrome. *Dig Dis* 2015;33:548–54. doi:10.1159/000375346.
- [8] Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:396–407. doi:10.1016/j.jhep.2014.04.012.
- [9] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol* 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.

Question 6 : Chez les patients cirrhotiques en soins critiques, quelles modalités spécifiques de prise en charge du sepsis faut-il utiliser pour diminuer la morbi-mortalité ?

Richard Moreau (Beaujon), Gérald Chanques (Montpellier)

R6 – Afin de diminuer la morbi-mortalité des patients cirrhotiques hospitalisés en unité de soins critiques, il est probablement recommandé, quels que soient les symptômes et la (les) défaillance(s) d'organe présentés :

- **de rechercher systématiquement une infection, incluant le prélèvement du liquide d'ascite (une concentration de polynucléaires neutrophiles $>250/\text{mm}^3$ dans le liquide d'ascite définissant une infection)**
- **de débiter précocement une antibiothérapie probabiliste visant le foyer infectieux suspecté et adaptée à l'écologie locale et à celle du patient**

Grade 2+, Accord FORT

Argumentaire : Un patient cirrhotique sur trois ou quatre développe une infection à l'admission ou au cours de son hospitalisation, soit une incidence quatre à cinq fois supérieure à la population générale. L'infection est un facteur de mortalité indépendant, représentant un tiers à la moitié des causes de décès chez les patients cirrhotiques [1,2]. Plusieurs études observationnelles rétrospectives ont montré une association entre le retard d'administration d'une antibiothérapie et la mortalité [3–7]. Dans une étude incluant 126 patients cirrhotiques avec infection du liquide d'ascite en choc septique, l'OR ajusté associé à la mortalité était de 1,86 (IC95% 1,10-3,14) par heure de retard ($p=0,02$) [5]. Une étude incluant 852 patients cirrhotiques avec bactériémie montrait que l'administration d'une antibiothérapie adaptée plus de 24 heures après l'évènement avait un OR associé à la mortalité de 6,06 (IC90% 4,28-8,58 ; $p<0,0001$) [6]. Par conséquent, les thérapeutiques anti-infectieuses devraient être débutées précocement en cas de suspicion clinique ou biologique. Cliniquement, l'aggravation d'une encéphalopathie doit faire évoquer une infection qui en est l'un des principaux facteurs déclenchant [8,9]. Biologiquement, la CRP et la PCT sont des marqueurs prédictifs fiables d'infection chez les patients cirrhotiques dans une métaanalyse regroupant 10 études ($n=1144$ patients) [10], en tenant compte que le seuil diagnostique de la CRP s'abaisse avec la gravité de la cirrhose (10 mg/L en moyenne chez les patients cirrhotiques peu sévères, 5 mg/L pour les patients Child C) [11]. L'antibiothérapie initiale doit être ciblée sur les entérobactéries et les Cocci Gram+ qui constituent la majorité des germes responsables d'infection dans cette population, plus de la moitié des infections étant représentées par l'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA) et les infections urinaires [2]. Il faut tenir compte de l'écologie du service pour le choix de l'antibiothérapie empirique initiale. Dans une métaanalyse récente (8 études, 1074 cultures positives d'ascite) [12], le taux de résistance moyen aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) était de 1 patient sur 3 pour les ILA communautaires et de 2 patients sur 3 pour les ILA associées aux soins. Concernant l'hémodynamique, les patients cirrhotiques sont exposés à un risque d'hépatite hypoxique susceptible d'aggraver la défaillance hépatique dont les causes sont multifactorielles [13](hypovolémie, vasoplégie, mais aussi insuffisance cardiaque droite ou gauche, hypertension artérielle pulmonaire associée à l'hypertension portale, syndrome hépatopulmonaire, œdème aigu du poumon lié à une surcharge volémique). Concernant la prise en charge du sepsis, il n'existe pas d'étude spécifique chez les patients cirrhotiques. Celle-ci repose sur les recommandations de prise en charge dans la population générale de réanimation [14]. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'utilisation de vasopresseurs en dehors d'études observationnelles [15]. Une métaanalyse (16 études, 1507 patients) montrait que la moitié des patients cirrhotiques avaient une

insuffisance surrénalienne au minimum relative, ce qui était associé à un taux plus important de sepsis et de mortalité hospitalière [16]. Une étude observationnelle [17] et une ECR en double aveugle [18] ont inclus 150 patients cirrhotiques avec un choc septique, afin d'évaluer l'impact de 50 mg d'HSHC/6 h sur la mortalité (niveau de preuve très faible). Il n'y avait pas de différence significative concernant la mortalité en réanimation (données regroupées : RR = 0,78 ; IC95% 0,58-1,05). Cependant, l'HSHC était associée à un taux plus fréquent de guérison de l'état de choc (données regroupées : RR = 1,49 ; IC95% 1,17-1,92 ; p=0,001). L'étude de meilleur niveau de preuve [18] rapportait un taux d'hémorragie gastro-intestinale significativement plus élevé dans le groupe recevant l'HSHC (RR = 3,00 ; IC95% 1,08–8,36; p = 0,02). Au total, il n'est pas possible d'établir de recommandation concernant l'utilisation d'HSHC chez les patients cirrhotiques de réanimation, ce qui reste toutefois à considérer au cas par cas pour les états de choc réfractaires.

Références :

- [1] Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012;56:2328–35. doi:10.1002/hep.25947.
- [2] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology* 2014;60:1310–24. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.024.
- [3] Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:2305–15. doi:10.1002/hep.25931.
- [4] Hsieh C-C, Lee C-C, Chan T-Y, Hong M-Y, Chi C-H, Ko W-C. Clinical features and impact of empirical therapy in cirrhotic adults with community-onset bacteremia. *The American Journal of Emergency Medicine* 2015;33:222–8. doi:10.1016/j.ajem.2014.11.024.
- [5] Karvellas CJ, Abalde JG, Arabi YM, Kumar A, the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;41:747–57. doi:10.1111/apt.13135.
- [6] Xie Y, Tu B, Xu Z, Zhang X, Bi J, Zhao M, et al. Bacterial distributions and prognosis of bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Scientific Reports* 2017;7. doi:10.1038/s41598-017-11587-1.
- [7] Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2018;24:546.e1-546.e8. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.001.
- [8] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver: Vilstrup et al. *Hepatology* 2014;60:715–35. doi:10.1002/hep.27210.
- [9] Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *Journal of Hepatology* 2013;59:243–50. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.012.
- [10] Lin K-H, Wang F-L, Wu M-S, Jiang B-Y, Kao W-L, Chao H-Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014;80:72–8. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.029.
- [11] Deutsch M. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Annals of Gastroenterology* 2017. doi:10.20524/aog.2017.0207.
- [12] Fiore M, Gentile I, Maraolo AE, Leone S, Simeon V, Chiodini P, et al. Are third-generation cephalosporins still the empirical antibiotic treatment of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis? A systematic review and meta-analysis: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018;1. doi:10.1097/MEG.0000000000001057.
- [13] Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver International* 2012;32:1039–52. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x.
- [14] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [15] Myc LA, Stine JG, Chakrapani R, Kadl A, Argo CK. Vasopressin use in critically ill cirrhosis patients with catecholamine-resistant septic shock: The CVICU cohort. *World Journal of Hepatology* 2017;9:106. doi:10.4254/wjh.v9.i2.106.
- [16] Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative Adrenal Insufficiency in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* 2017;62:1067–79. doi:10.1007/s10620-017-4471-8.
- [17] Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288–95. doi:10.1002/hep.21352.
- [18] Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients

with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. Canadian Medical Association Journal 2010;182:1971-7.
doi:10.1503/cmaj.090707.

Question 7. Chez le patient cirrhotique en soins critiques, quand faut-il administrer de l'albumine concentrée afin de diminuer la morbi-mortalité ?

Thierry Thévenot (Besançon), Roland Amathieu (Bondy), Gérald Chanques (Montpellier)

R7.1 – Il est recommandé d'administrer de l'albumine concentrée chez le cirrhotique en soins critiques, en cas de paracentèse excédant 4 à 5 litres.

Grade 1+, Accord FORT

Argumentaire : Les paracentèses de grand volume (PGV > 5 litres) sont plus efficaces pour soulager rapidement l'inconfort abdominal et induisent moins d'effets secondaires que les diurétiques [1]; cependant, elles induisent dans environ 70% des cas, en l'absence de compensation volémique, une dysfonction circulatoire post-paracentèse (DCPP). Cette DCPP, définie par une augmentation de l'activité rénine plasmatique > 50% à J6 post-paracentèse avec un taux sérique > 4 ng/mL/h, est associée à un risque accru de récurrence de l'ascite, de survenue d'un syndrome hépatorénal ou d'une hyponatrémie de dilution, et à une survie diminuée [2]. En cas de PGV, une métaanalyse de 17 études randomisées (1225 patients inclus) a montré que l'albumine humaine (prescrite le plus souvent à 8 g/L d'ascite retirée) est supérieure aux autres types de remplissages (dextran, gélatines, hydroxyéthylamidon, solution salée hypertonique) ou aux vasoconstricteurs (terlipressine, noradrénaline, midodrine) pour la prévention de la DCPP (réduction du risque de 61 % ; OR regroupé=0,39, IC95% 0,27-0,55), de l'hyponatrémie (réduction de 42% ; OR regroupé=0,58, IC95% 0,39-0,87) et de la mortalité (réduction de 36% ; OR regroupé=0,64, IC95% 0,41-0,98) [3]. L'ajout de deux études randomisées plus récentes [4,5] ne modifie pas les conclusions de cette métaanalyse [6]. Une métaanalyse plus récente [7] contestait le bénéfice de l'albumine sur la mortalité (OR=0,78, IC95% 0,55-1,11) mais l'inclusion de deux études ayant des comparateurs discutables (pas de traitement pour l'une et utilisation du mannitol pour la seconde) ne permet pas de modifier les conclusions de la première métaanalyse [3]; en excluant ces deux études, le bénéfice de l'albumine sur la mortalité reste significatif, que ce soit sur l'ensemble des patients inclus (OR=0,58, IC95% 0,40-0,86) ou sur le sous-groupe de patients sans carcinome hépatocellulaire (OR=0,60, IC95% 0,39-0,91). Il est proposé d'administrer 6-8 g d'albumine par litre d'ascite retiré si la paracentèse excède 4 à 5 litres et dès le 1^{er} litre [8,9]. Pour les paracentèses de plus faible volume, le risque de développer une DCPP est faible mais les recommandations européennes autorisent l'administration d'albumine préférentiellement aux autres solutés de remplissage comme le dextran-70. La dose d'albumine à administrer est souvent discutée mais peu d'études ont été réalisées sur ce sujet. Une étude pilote de faible effectif chez des patients peu sévères (score de MELD moyen à 16-17) a montré que la compensation des paracentèses de grand volume avec 4 g d'albumine par litre d'ascite retiré (versus 8 g/L) n'augmentait pas le risque de DCPP à 6 mois [10]. De plus, sur la base d'une seule étude ayant un faible effectif, il paraît souhaitable de ne pas retirer plus de 8 L d'ascite lors d'une paracentèse [11]. Enfin, bien qu'il n'existe pas d'études sur les modalités de perfusion de l'albumine, il semble prudent de l'administrer lentement pour éviter une possible surcharge cardiaque favorisée par une cardiomyopathie préexistante.

Références :

- [1] Solà R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282–8.
- [2] Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:937–47. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02272.x.
- [3] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172–81. doi:10.1002/hep.24786.
- [4] Bari K, Miñano C, Shea M, Inayat IB, Hashem HJ, Gilles H, et al. The combination of octreotide and midodrine is not superior to albumin in preventing recurrence of ascites after large-volume paracentesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1169–75. doi:10.1016/j.cgh.2012.06.027.
- [5] Hamdy H, ElBaz AA, Hassan A, Hassanin O. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:184–8. doi:10.1097/MCG.0b013e31829ae376.
- [6] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:191–2. doi:10.1080/17474124.2017.1275961.
- [7] Kütting F, Schubert J, Franklin J, Bowe A, Hoffmann V, Demir M, et al. Insufficient evidence of benefit regarding mortality due to albumin substitution in HCC-free cirrhotic patients undergoing large volume paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:327–38. doi:10.1111/jgh.13421.
- [8] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651–3. doi:10.1002/hep.26359.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- [10] Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Risso A, Andrealli A, Spandre M, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881–6. doi:10.1016/j.dld.2011.06.001.
- [11] Tan HK, James PD, Wong F. Albumin May Prevent the Morbidity of Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction in Cirrhosis and Refractory Ascites: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2016;61:3084–92. doi:10.1007/s10620-016-4140-3.

R7.2 – Il est probablement recommandé d’administrer de l’albumine concentrée chez le cirrhotique en soins critiques en cas d’infection spontanée de liquide d’ascite (ILA).

Grade 2+, Accord FORT

Argumentaire : L’ILA (définie par une concentration de PNN > 250/mm³ dans l’ascite en l’absence de perforation digestive et de foyer infectieux intra-abdominal) est une complication fréquente (prévalence de 10-30%) de la cirrhose et est associée à une mortalité non négligeable (20-30%). Une étude princeps de 1999 [1] a montré que l’administration d’albumine (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3) conjointement à l’antibiothérapie réduisait significativement le risque de survenue d’une insuffisance rénale (33 % sans albumine vs 10 % ; p=0,002) et de mortalité à 3 mois (41 % vs 22 % ; p=0,03).

Depuis cette étude, de nombreuses études concernant le soluté de remplissage au cours du sepsis chez le patient cirrhotique ont été publiées. Six études Contrôlées Randomisées (ECR) (n=577 patients) ont comparé un groupe de patients cirrhotiques ayant une ILA (4 études) ou une infection autre (2 études), recevant une perfusion d’albumine (0,14 à 1,5 g/kg à J1 et J3), à un groupe contrôlé ne recevant pas d’albumine (5 études), ou recevant de l’hydroxyéthylamidon (une étude) [1–6]. Aucune de ces études n’était en double aveugle. Nous avons réalisé une métaanalyse incluant des données supplémentaires [7] montrant une diminution de la mortalité (hospitalière ou à 3 mois selon les études) en faveur du groupe traité par albumine (OR=0,66 ; IC95% 0,45-0,96 ; p=0,03). L’albumine était associée également à une incidence moindre d’insuffisance rénale (6 ECR : OR=0,46 ; IC95% 0,30-0,71 ; p<0,001). Il est à noter que ces études n’incluaient pas de patients hospitalisés en soins critiques. Le niveau de recommandation est donc abaissé car reposant sur une preuve indirecte. De plus, seules les quatre études les plus anciennes qui étaient également les études n’incluant que des patients avec ILA, étaient significatives pour la diminution de la mortalité (OR=0,36 ; IC95% 0,21-0,61 ; p=0,0001) et de l’insuffisance rénale (OR=0,21 ; IC95% 0,11-0,42 ; p<0,0001). Ces données restreignent la recommandation aux patients avec ILA et en diminue la force (études réalisées entre 1999 et 2009). Le bénéfice de l’albumine chez les patients avec ILA pourrait s’expliquer par un effet hémodynamique chez ces patients ayant eu une ponction d’ascite. Les posologies d’albumine étant différentes d’une étude à l’autre, il est nécessaire de tenir compte pour les patients de réanimation d’une évaluation précise de la volémie et de la tolérance à l’expansion volémique pour guider la posologie.

En cas d’infection bactérienne autre que l’ILA, les deux ECT n’ont pas permis de montrer que les perfusions d’albumine amélioreraient la survie des patients cirrhotiques bien que l’incidence de l’insuffisance rénale diminuait significativement [4,5]. L’utilisation de solutés composés d’hydroxyéthylamidon devrait être proscrite chez le patient cirrhotique du fait d’un risque d’aggravation de la fonction hépatique par thésaurisme du produit dans les cellules de Küpffer.

Références :

- [1] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–9. doi:10.1056/NEJM199908053410603.
- [2] Chen T-A, Tsao Y-C, Chen A, Lo G-H, Lin C-K, Yu H-C, et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:619–25. doi:10.1080/00365520902719273.
- [3] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–34. doi:10.1002/hep.20829.
- [4] Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759–65.

doi:10.1016/j.jhep.2012.06.013.

- [5] Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822–30. doi:10.1016/j.jhep.2014.11.017.
- [6] Xue HP, Lin B, Zhong J et al. Effect of albumin infusion on preventing the deterioration of renal function in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Chin J Dig Dis* 2002;42:627-634.
- [7] Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:123-130.e1. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.007.

Question 8 : Chez les patients cirrhotiques hospitalisés en soins critiques, quelles sont les modalités de prise en charge de l'hémorragie digestive pour diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Dominique THABUT (Paris), Thomas LESCOT (Paris)

R8.1 – Chez les patients cirrhotiques, en cas d'hémorragie digestive, il est recommandé d'administrer le plus tôt possible un traitement vasoactif intraveineux par octréotide, somatostatine ou terlipressine en association avec une antibiothérapie préventive.

Grade 1+, Accord FORT

R8.2 – Chez les patients cirrhotiques, en cas d'hémorragie digestive, il est probablement recommandé d'administrer le plus tôt possible un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons.

Grade 2+, Accord FORT

R8.3 – Chez les patients cirrhotiques, en cas d'hémorragie digestive, il est recommandé de réaliser une endoscopie œsogastroduodénale dès que possible.

Grade 1+, Accord FORT

Argumentaire : L'octréotide, la somatostatine et la terlipressine sont des agents pharmacologiques dont les propriétés vasoactives se traduisent par une réduction du débit sanguin splanchnique et de la pression portale pour la somatostatine et la terlipressine. En cas d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, plusieurs essais contrôlés randomisés rapportaient un meilleur contrôle de l'hémorragie lorsqu'un agent vaso-actif était administré par voie intraveineuse en association avec un traitement endoscopique [1–3]. Dans une métaanalyse publiée en 2012 [4], l'administration d'un agent vaso-actif était associée à une réduction significative de la mortalité à 7 jours (RR 0,74; IC95% 0,57–0,95; P=0,02), une diminution du nombre de concentrés de globules rouges transfusés et une diminution de la durée d'hospitalisation. Néanmoins, ces résultats étaient obtenus en considérant l'ensemble des études (n=19), qui évaluaient des agents différents (octréotide, n=9 ; somatostatine, n=3 ; terlipressine, n=4 ; vasopressine, n=2 ; et vapréotide, n=1). Dans un essai contrôlé randomisé réalisé auprès de 780 patients [5], la proportion d'échec de traitement au cours des 5 premiers jours n'était pas différente selon la nature de l'agent vaso-actif utilisé (octréotide, somatostatine ou terlipressine) en association avec le traitement endoscopique.

Les infections bactériennes constituent une cause fréquente de mortalité précoce observée après hémorragie sur rupture de varices œsophagiennes chez le patient cirrhotique. Dans une métaanalyse publiée en 2011 et rassemblant 12 essais contrôlés, l'administration d'une antibiothérapie préventive était associée à une réduction de la mortalité (RR 0,79, IC95% 0,63–0,98), une réduction de la mortalité liée aux infections bactériennes (RR 0,43, IC95% 0,19–0,97), une diminution du risque de resaignement (RR 0,53, IC95% 0,38–0,74) et une diminution de la durée d'hospitalisation [6]. Parmi les douze travaux inclus dans cette analyse, la classe d'antibiotique étudiée était une quinolone dans 5 essais, une association quinolone et β -lactamines dans 2 études, une céphalosporine dans 3 études.

Une étude a démontré l'intérêt des IPP avant l'endoscopie digestive haute, ceux-ci facilitant l'endoscopie en diminuant la proportion de lésions saignant activement lors de l'endoscopie, et diminuant la durée de séjour [7]. Cela est lié à une meilleure formation du caillot gastrique en milieu non acide. Moins de 5% des patients inclus dans cette étude étaient atteints de cirrhose. Cependant, comme chez 30% des patients atteints de cirrhose, l'origine du saignement n'est pas une lésion liée à l'hypertension portale, le bénéfice attendu des IPP avant l'endoscopie chez ces patients a conduit les experts à surcoter le niveau de preuve des IPP dans cette indication.

L'endoscopie œsogastroduodénale permet le diagnostic étiologique et le traitement curatif de l'hémorragie digestive. Combinée au traitement vasoactif intraveineux, elle permet une diminution du risque de récurrence hémorragique précoce et des besoins transfusionnels comparativement au traitement vasoactif seul [8]. Le traitement per endoscopique consiste le plus souvent en une ligature élastique en cas de varices œsophagiennes et en une obturation à la colle des varices gastriques. L'endoscopie doit être effectuée dans un délai maximal de 12 heures qui correspond au délai le plus souvent rapporté dans les études sur ce sujet [8–10]. Ceci est conforté par les données d'une étude non randomisée qui rapportait moins de récurrence hémorragique et une meilleure survie lorsque l'endoscopie était effectuée dans les 12 premières heures [11]. Ce délai permet en outre de discuter rapidement de l'opportunité de la mise en place d'un TIPS préemptif en cas d'hémorragie non contrôlée par traitement endoscopique (hémorragie réfractaire).

Références:

- [1] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350:1495–9.
- [2] Besson I, Ingrand P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995;333:555–60. doi:10.1056/NEJM199508313330904.
- [3] Sung JJ, Chung SC, Yung MY, Lai CW, Lau JY, Lee YT, et al. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 1995;346:1666–9.
- [4] Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1267–78. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x.
- [5] Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014;60:954–63. doi:10.1002/hep.27006.
- [6] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509–18. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x.
- [7] Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631–40. doi:10.1056/NEJMoa065703.
- [8] Lo G-H, Chen W-C, Wang H-M, Lin C-K, Chan H-H, Tsai W-L, et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. *Gut* 2009;58:1275–80. doi:10.1136/gut.2008.165910.
- [9] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [10] García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370–9. doi:10.1056/NEJMoa0910102.
- [11] Chen P-H, Chen W-C, Hou M-C, Liu T-T, Chang C-J, Liao W-C, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *J Hepatol* 2012;57:1207–13. doi:10.1016/j.jhep.2012.07.038.

R8.4 – Chez les patients cirrhotiques, en cas d’hémorragie digestive, il est recommandé d’adopter une stratégie transfusionnelle restrictive visant une hémoglobininémie comprise entre 7 et 8 g/dL.

Grade 1+, Accord FORT

Argumentaire : Un essai randomisé contrôlé sur 921 patients, dont 277 atteints de cirrhose, a montré le bénéfice d’une stratégie restrictive (indication de transfusion en cas d’hémoglobininémie inférieure à 7 g/dL) chez les patients présentant une hémorragie digestive haute [1]. Ce bénéfice en terme de survie à 6 semaines, nombre de culots transfusés, récurrence hémorragique, était visible chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh A et B, il n’y avait que 40 patients inclus avec un score de Child-Pugh C. Le gradient de pression hépatique augmentait en cas de stratégie libérale mais pas restrictive quel que soit le score de Child-Pugh, suggérant une augmentation de l’hypertension portale favorisant la récurrence hémorragique [1]. Dans un autre essai randomisé comparatif par grappes réalisé dans 6 hôpitaux du Royaume-Unis auprès de 936 patients [2], la mortalité à 28 jours n’était significativement pas différente entre les patients traités selon une stratégie transfusionnelle restrictive (transfusion lorsque l’hémoglobininémie était inférieure à 8 g/dL) et ceux pris en charge selon une stratégie plus libérale (transfusion lorsque l’hémoglobininémie était inférieure à 10 g/dL). L’interprétation de ces données doit se faire en prenant en compte que l’objectif initial de cet essai était d’abord méthodologique et ne visait pas directement à comparer les stratégies. Par ailleurs, la proportion de patients dont l’origine du saignement était liée à une hypertension portale était modeste (15% dans le groupe libéral et 8% dans le groupe restrictif) [2]. La supériorité d’une stratégie restrictive était confirmée par les résultats d’une métaanalyse récente [3] rapportant une réduction de la mortalité (RR 0,65 ; IC95% 0,44-0,97 ; p=0,03 ; pas de différence significative du RR entre les patients selon l’origine – ulcéreuse *versus* liée à l’hypertension portale - de l’hémorragie) ; du risque de resaignement (RR 0,58 ; IC95% 0,40-0,84 ; p=0,04). Cet effet était conservé dans la sous population de patients cirrhotiques sans différence significative du risque d’ischémie cardiaque, cérébrale ou d’insuffisance rénale aiguë. Seuls les patients souffrant de cardiopathie ischémique instable étaient exclus de ces études.

Références :

- [1] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11–21. doi:10.1056/NEJMoa1211801.
- [2] Jairath V, Kahan BC, Gray A, Doré CJ, Mora A, James MW, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015;386:137–44. doi:10.1016/S0140-6736(14)61999-1.
- [3] Oduyayo A, Desborough MJR, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:354–60. doi:10.1016/S2468-1253(17)30054-7.

R 8.5 – En cas de rupture de varices œsophagiennes ou œsogastriques chez un patient cirrhotique, il est probablement recommandé d’envisager un shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) à l’aide d’une prothèse couverte dans un délai de 24 à 72 heures chez les patients présentant un score de Child-Pugh C < 14, ou un score de Child-Pugh B ayant présenté initialement un saignement actif à l’endoscopie (prophylaxie secondaire par TIPS préemptif).

Grade 2+, Accord FORT

Argumentaire : Il existe un seul essai randomisé contrôlé utilisant des TIPS couverts chez les patients à haut-risque (Child Pugh C<14 ou B avec saignement actif) [1]. Cet essai a inclus 63 patients et montre un bénéfice de survie du TIPS préemptif à long terme (2 ans). Cependant le critère de jugement principal n’était pas la survie mais l’arrêt du saignement avec absence de récurrence hémorragique (essai positif pour ce critère aussi). De plus, 17 patients ont été traités par sclérothérapie, ce qui n’est pas le traitement endoscopique recommandé. Enfin, le recrutement a été très long, 359 patients ont été sélectionnés pour 63 inclus, dans des centres experts européens. On peut donc craindre, devant cette seule étude positive randomisée, un biais. Les autres études [2,3] qui ont suivi ne sont pas contrôlées, et la métaanalyse montre une hétérogénéité élevée pour l’étude de mortalité chez les patients Child C [4]. L’autre essai randomisé contrôlé est ancien [5], utilise des prothèses non couvertes, et le gradient de pression hépatique pour sélectionner les patients à haut risque. Il est inclus dans la métaanalyse [4] dont la qualité méthodologique est cotée « moyenne » (Grade 3-4) car i. les 2 études randomisées n’utilisent pas les mêmes critères de sélection des patients ni les mêmes TIPS et ii. l’une des 2 études non randomisées incluait des patients plus sévères, et le groupe comparatif était composé de contrôles historiques.

Références :

- [1] García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370–9. doi:10.1056/NEJMoa0910102.
- [2] Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45–50. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.020.
- [3] Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074–80. doi:10.1111/apt.12934.
- [4] Deltenre P, Trépo E, Rudler M, Monescillo A, Fraga M, Denys A, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:e1-9. doi:10.1097/MEG.0000000000000403.
- [5] Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793–801. doi:10.1002/hep.20386.

R8.6 – En cas de rupture de varices œsophagiennes ou œsogastriques chez un patient cirrhotique, les experts suggèrent d’envisager un shunt porto-cave intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) à l’aide d’une prothèse couverte, en urgence en cas d’hémorragie réfractaire au traitement endoscopique (TIPS de sauvetage).

Avis d’experts

Argumentaire : En cas d’hémorragie réfractaire au traitement endoscopique, la pose d’un TIPS, dit de sauvetage, entraîne un arrêt du saignement dans plus de 80% des cas [1]. Dans cette situation, les alternatives seraient la pose d’une sonde de tamponnement (sonde de Blakemore ou Linton) ou une pose de prothèse œsophagienne auto-expansible. Ces 2 alternatives peuvent être utilisées aussi comme « bridge » en attendant le TIPS dont l’organisation peut prendre quelques heures. Il existe un seul essai randomisé contrôlé de faible effectif (28 patients) comparant ces deux traitements en cas d’hémorragie digestive réfractaire [2]. Aucun bénéfice de « survie à 15 jours sans récurrence hémorragique ni effet indésirable grave » n’a été observé. La disponibilité des prothèses est par ailleurs limitée. Il n’est donc pas possible de formuler une recommandation sur leur utilisation.

Références :

- [1] Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590–7.
- [2] Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:1957–67. doi:10.1002/hep.28360.

Question 9 : Chez les patients cirrhotiques en soins critiques, quelles sont les modalités de prise en charge de l'hémostase pour diminuer la morbi-mortalité ?

Stéphanie Rouillet (Bordeaux), Alexandre Louvet (Lille)

R9 – Avant la réalisation d'un geste invasif chez le patient cirrhotique, les experts suggèrent de ne pas administrer systématiquement de manière préventive du plasma, des plaquettes ou du fibrinogène pour limiter le saignement.

Avis d'experts

Argumentaire : Bien que les tests de coagulation standard soient perturbés chez le cirrhotique, la balance entre facteurs pro- et anticoagulants est respectée et la génération de thrombine est préservée [1,2]. Les tests biologiques usuels ne permettent pas de prédire le saignement lié à un geste invasif [3]. Les valeurs seuils hémostatiques sont mal définies et varient d'une étude à l'autre. Le rendement transfusionnel plaquettaire est très mauvais chez le cirrhotique [4]. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et la société européenne d'hépatologie (EASL) proposent un seuil de transfusion plaquettaire à 50 G/L, mais avec un niveau de preuve très faible [5,6]. Pour corriger le TP ou le TCA, il faudrait transfuser des quantités importantes de plasma, avec pour effets secondaires une augmentation de la volémie et de l'hypertension portale, associés aux effets secondaires habituels de la transfusion de produits sanguins labiles [7]. L'administration préventive de fibrinogène est également très débattue. L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit se faire au cas par cas, selon le bilan d'hémostase du patient et le caractère invasif du geste.

L'agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (eltrombopag) stimule la synthèse plaquettaire et permet d'éviter la transfusion plaquettaire chez les patients cirrhotiques devant bénéficier d'une procédure invasive. Cependant, l'administration d'eltrombopag s'accompagne d'une majoration des effets indésirables thrombotiques, rendant la balance bénéfice/risque défavorable [8].

L'administration préventive de rFVIIa avant chirurgie (résection hépatique ou transplantation hépatique) a été étudiée dans 4 essais randomisés contrôlés [9–12], dont 1 n'incluait pas les patients cirrhotiques [10]. La métaanalyse de Chavez [13] concluait que l'administration préventive de rFVIIa n'était associée ni à une diminution de la transfusion de concentrés de globules rouges, ni à une diminution de la mortalité.

Références :

- [1] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553–8. doi:10.1002/hep.20569.
- [2] Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010;116:878–85. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
- [3] Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017;38:79–82. doi:10.1016/j.ejim.2016.11.007.
- [4] Yates SG, Gava C, Agrawal D, Sarode R. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion* 2016;56:791–8. doi:10.1111/trf.13495.
- [5] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717–35. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.019.
- [6] HAS, ansm. Transfusion de plaquettes. Recommandations. 2015.
- [7] Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012;7:139–44. doi:10.1007/s11739-011-0528-4.
- [8] Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee J-W, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients

- with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716–24. doi:10.1056/NEJMoa1110709.
- [9] Lodge JPA, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:973–9. doi:10.1002/lt.20470.
- [10] Lodge JPA, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malagó M, Jayr C, Cherqui D, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005;102:269–75.
- [11] Shao Y-F, Yang J-M, Chau G-Y, Sirivatanauksorn Y, Zhong S-X, Erhardtsen E, et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006;191:245–9. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.019.
- [12] Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:895–900. doi:10.1002/lt.20458.
- [13] Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutiérrez T, González-Chon O, Mendez-Sanchez N, et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6:e22581. doi:10.1371/journal.pone.0022581.

Pas de recommandation : Après analyse de la littérature, les experts ne sont pas en mesure d'émettre une recommandation concernant la prescription de thromboprophylaxie médicamenteuse chez le patient cirrhotique hospitalisé en soins critiques.

Argumentaire : Chez le patient cirrhotique, malgré des facteurs de coagulation diminués, la formation de thrombine est normale et les capacités de formation du caillot sont normales [1,2]. Il est noté une perturbation de la balance entre facteurs procoagulants et anticoagulants [3,4] qui semble plutôt favoriser la survenue d'événements thromboemboliques : plusieurs études ont démontré une augmentation modérée des événements thrombotiques chez les patients cirrhotiques par rapport à la population contrôle [5,6]. Très peu d'études se sont intéressées à l'intérêt de la thromboprophylaxie chez le patient cirrhotique ; le niveau de preuve est bas et ne repose que sur une métaanalyse de séries rétrospectives non randomisées [7]. Dans cette méta-analyse, l'hétérogénéité des études ne permet pas de conclure de façon formelle que la thromboprophylaxie chez le cirrhotique diminue le risque de complications thromboemboliques [7]. Dans cette même métaanalyse, le risque hémorragique ne semble pas majoré par rapport à l'absence de thromboprophylaxie. D'autres études rétrospectives non randomisées ont confirmé l'absence de sur-risque hémorragique de la thromboprophylaxie [8,9] alors qu'une seule étude rétrospective a observé un sur-risque hémorragique lié à la thromboprophylaxie, mais pas pour les hémorragies majeures [10]. En traitement préventif, l'héparine non fractionnée semble majorer le risque hémorragique par rapport aux héparines de bas poids moléculaire et il semble donc préférable de ne pas l'utiliser [9]. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de la thromboprophylaxie médicamenteuse doit être faite au cas par cas, en particulier après une intervention chirurgicale, au décours de laquelle la question de la thromboprophylaxie doit systématiquement être évoquée. En cas d'indication à une thromboprophylaxie péri-opératoire chez un patient à sur-risque hémorragique, la prophylaxie mécanique par compression pneumatique intermittente pourrait être une solution alternative [11,12], bien qu'elle n'ait pas été évaluée chez le patient cirrhotique.

Références :

- [1] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553–8. doi:10.1002/hep.20569.
- [2] Potze W, Adelmeijer J, Porte RJ, Lisman T. Preserved clot formation detected by the Thrombodynamics analyzer in patients with cirrhosis. *Thromb Res* 2015;135:1012–6. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.025.
- [3] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105–11. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045.
- [4] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010;52:249–55. doi:10.1002/hep.23653.
- [5] Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96–101. doi:10.1038/ajg.2008.34.
- [6] Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:800–5. doi:10.1016/j.cgh.2010.05.014.
- [7] Gómez Cuervo C, Bisbal Pardo O, Pérez-Jacoiste Asín MA. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:414–9. doi:10.1016/j.thromres.2013.08.001.
- [8] Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy* 2013;33:375–82. doi:10.1002/phar.1218.
- [9] Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, Cheung H, Reid TN, Kim J, et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1245–53. doi:10.1111/jth.13000.
- [10] Reichert JA, Hlavinka PF, Stolfus JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy* 2014;34:1043–9.

doi:10.1002/phar.1464.

- [11] Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C, ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:96–107. doi:10.1097/EJA.0000000000000725.
- [12] Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77–83. doi:10.1097/EJA.0000000000000729.

Question 10 : Chez les patients cirrhotiques en soins critiques, quand faut-il envisager un avis spécialisé pour diminuer la morbi-mortalité ?

Stéphanie Faure (Montpellier), Eric Levesque (Créteil), Samir Jaber (Montpellier), Faouzi Saliba (Villejuif)

R10 – Les experts suggèrent de demander un avis spécialisé pour tout patient cirrhotique hospitalisé en soins critiques :

- 1. A l'admission si le patient est déjà inscrit sur liste de transplantation hépatique.**
- 2. Pour discuter précocement de l'engagement thérapeutique en fonction du nombre de défaillances d'organes et de leur évolution.**
- 3. Pour discuter de l'intérêt éventuel de la mise en place d'une suppléance hépatique.**
- 4. A la sortie des soins critiques pour organiser une prise en charge en hépatologie, en vue d'une possible transplantation hépatique.**

Avis d'expert

Argumentaire :

1. La survenue d'une complication chez un patient cirrhotique inscrit sur liste d'attente de transplantation hépatique doit être signalée à son centre. En effet, une décompensation aigüe ne contre-indique pas la transplantation et pourrait même la favoriser en le priorisant sur la liste.

2. Les patients cirrhotiques ont un mauvais pronostic à court et moyen terme après une hospitalisation en réanimation avec un taux de mortalité de 42,7% en soins critiques et de 75% à 6 mois [1]. Ce taux est en lien avec la gravité de la cirrhose (score de MELD à la sortie de la réanimation) [1–3] mais aussi avec le nombre de défaillances d'organe (respiratoire, neurologique, hémodynamique, rénale, coagulation, hépatique). Il varie, à J28 post hospitalisation, de 4,7% chez le patient sans défaillance d'organe, à 76,7% si le patient présente 3 ou plus défaillances d'organe [4]. L'évolution au cours du séjour en réanimation du score SOFA et du nombre de défaillances est un élément crucial du pronostic. Une étude menée chez 138 patients cirrhotiques a identifié comme seul facteur indépendant prédictif de mortalité hospitalière, chez les 88 patients toujours vivants à J3, le score SOFA modifié (sans tenir compte du taux de plaquettes qui n'était pas associé à la mortalité dans cette étude) réévalué à J3 [5]. Dans une autre étude, un score SOFA > 10 à H48 était associé à une mortalité à 6 semaines de 93% [6]. Cependant, contrairement à la valeur brute du score SOFA recalculé à J2 ou à J3, les études évaluant la variation du score SOFA (delta-SOFA) entre l'admission et J2 ou J3 pour prédire le pronostic rapportent des performances variables [3,5,6]. Néanmoins exprimé sous forme du SOFA score ou en nombre de défaillances d'organe, la réévaluation des défaillances d'organes permet de préciser le pronostic. La persistance à J3 [5] ou entre J3 et J7 [7–9] de trois ou quatre défaillances d'organes non-hématologiques prédit la mortalité hospitalière avec une spécificité de 93% et 100%. Les mêmes résultats ont été observés en terme de recours aux différentes suppléances d'organes (vasopresseurs, ventilation mécanique et épuration extra-rénale (et/ou suppléance hépatique) durant leur séjour en réanimation) [10,11]. Dans l'étude CANONIC, la réévaluation du grade d'ACLF entre J3 et J7 permettait de prédire la mortalité à J28 et à J90 de façon plus fiable que le grade d'ACLF initial (AUROC 0,86 et 0,81 vs. 0,65 et 0,62,

respectivement) [9]. Bien que la futilité de la réanimation ne puisse pas être affirmée à l'admission des patients cirrhotiques, la réévaluation du score SOFA et/ou du nombre de défaillances d'organes après quelques jours de réanimation doit faire partie des éléments de réflexion sur le niveau d'engagement thérapeutique à poursuivre dont la place de la suppléance hépatique et de la transplantation hépatique [5,12,13]. La place potentielle de la TH a émergé ces dernières années en cas d'ACLF. Les résultats obtenus, à partir d'études rétrospectives, montrent que la TH chez ces patients cirrhotiques hospitalisés en réanimation, en ACLF avec plus de 2 défaillances d'organe est associée à un bénéfice de survie indiscutable avec un taux de survie post-TH de plus de 78% à 1 an, alors qu'il est de moins de 10% à 1 an en l'absence de TH [14–21].

Cependant, dans le contexte de pénurie de greffon hépatique, le bénéfice individuel doit être contrebalancé par l'équité de l'attribution des greffons dans l'intérêt général. En effet, une surmortalité post-TH a été observée dans de nombreuses études chez ces patients cirrhotiques graves (définie par le nombre de défaillance d'organe ou de suppléances d'organe, ou par des scores au moment de la TH tels que le score MELD, le SOFT score). Des facteurs de risque de mauvais devenir post TH ont été identifiés et doivent être évoqués [12,15,20,21]. Cependant, aucun n'est un critère absolu de non-transplantabilité.

Ainsi, un processus de sélection mené par une équipe spécialisée multidisciplinaire doit avoir lieu prenant en compte tous les éléments cités ci-dessus mais aussi l'évolution des défaillances d'organe et de la fonction hépatique ainsi que le contexte social du patient [13]. Cette évaluation doit être rapide et rigoureuse car la « fenêtre de transplantabilité » est le plus souvent étroite chez ces patients.

3. L'intérêt théorique des supports hépatiques dans le contexte d'ACLF serait : (1) de permettre au foie de passer le cap aigu en le mettant dans les meilleures conditions possibles pour régénérer ou, (2) de permettre d'attendre un greffon en vue d'une transplantation hépatique. A ce jour, les systèmes de suppléance hépatiques artificiels reposent sur un principe de dialyse à l'albumine. Les systèmes MARS® et Prometheus®, ont été les plus étudiés et sont les plus accessibles en France.

Deux études européennes randomisées multicentriques réalisées chez des patients présentant une décompensation aiguë, ont comparé le MARS® ou le Prometheus® au traitement médical standard. Ces études n'ont pas montré de bénéfice sur la survie à 28 et 90 jours [22,23]. L'étude utilisant le système MARS® a montré, dans une comparaison a posteriori, une amélioration de l'encéphalopathie hépatique et du syndrome hépatorénal dans le groupe traité par MARS. A noter que dans ces 2 études, le critère d'inclusion était la décompensation aiguë de cirrhose à une époque où le concept d'ACLF n'était pas connu. Ces études ont donc pu inclure à la fois des patients ayant une décompensation aiguë sans défaillance d'organe correspondant à une ACLF de grade 0 ou à l'inverse une ACLF de grade > 3 dont le pronostic et la mortalité sont complètement différents allant de 4 à 80% [4].

Initialement, les indications de suppléance étaient souvent posées à des stades très tardifs de la maladie, chez des patients qui ont une altération importante de l'état général et au stade de défaillance multi-organes. Plus récemment, l'intérêt des supports hépatiques a été conçu comme pouvant permettre d'attendre un greffon. Ainsi, une étude observationnelle [24] et une métaanalyse [25] ont montré que les supports hépatiques amélioraient la survie à court terme (à J14 voire J28) des patients cirrhotiques en décompensation aiguë. Cette amélioration de courte durée pourrait permettre à ces patients un accès à la greffe hépatique qui demeure le traitement radical de référence de la maladie hépatique avec des résultats satisfaisants [17,19,20]. Les données actuelles

de la littérature orientent vers un intérêt potentiel des supports hépatiques chez les patients en ACLF pouvant leur permettre d'atteindre la greffe voir de les optimiser pendant la période d'attente. Des protocoles de recherche sont en cours dans certains centres de référence visant à mieux définir la place de ces traitements. De ce fait, les experts suggèrent que les patients devraient être adressés à un centre d'expert, à un stade précoce après leur décompensation de leur cirrhose

4. Les patients cirrhotiques survivants à la réanimation ont un pronostic à 1 an de moins de 25% sans transplantation [1]. Ces patients doivent donc systématiquement être évalués par une équipe de transplantation hépatique.

Références :

- [1] Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017;7:33. doi:10.1186/s13613-017-0249-6.
- [2] Levesque E, Saliba F, Ichai P, Samuel D. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. *J Hepatol* 2014;60:570–8. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.012.
- [3] Boone MD, Celi LA, Ho BG, Pencina M, Curry MP, Lior Y, et al. Model for End-Stage Liver Disease score predicts mortality in critically ill cirrhotic patients. *J Crit Care* 2014;29:881.e7–13. doi:10.1016/j.jccr.2014.05.013.
- [4] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–37, 1437.e1–9. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [5] Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108–16. doi:10.1097/CCM.0b013e3181f3dea9.
- [6] Cholongitas E, Betrosian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Manousou P, et al. Prognostic models in cirrhotics admitted to intensive care units better predict outcome when assessed at 48 h after admission. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1223–7. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05269.x.
- [7] McPhail MJW, Auzinger G, Bernal W, Wendon JA. Decisions on futility in patients with cirrhosis and organ failure. *Hepatology* 2016;64:986. doi:10.1002/hep.28539.
- [8] Cardoso FS, Pereira R, Alexandrino G, Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2017;66:292–4. doi:10.1002/hep.29114.
- [9] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–52. doi:10.1002/hep.27849.
- [10] Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:154–60. doi:10.1097/MCC.0b013e32835f0c17.
- [11] Bahirwani R, Ghabril M, Forde KA, Chatrath H, Wolf KM, Uribe L, et al. Factors that predict short-term intensive care unit mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1194–1200.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.035.
- [12] Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S13–24. doi:10.1016/S0168-8278(12)60003-8.
- [13] Linecker M, Krones T, Berg T, Niemann CU, Steadman RH, Dutkowski P, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the “sickest first” policy - A search for the upper limits. *J Hepatol* 2017. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.008.
- [14] Kavli M, Strøm T, Carlsson M, Dahler-Eriksen B, Toft P. The outcome of critical illness in decompensated alcoholic liver cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:987–94. doi:10.1111/j.1399-6576.2012.02692.x.
- [15] Karvellas CJ, Lescot T, Goldberg P, Sharpe MD, Ronco JJ, Renner EL, et al. Liver transplantation in the critically ill: a multicenter Canadian retrospective cohort study. *Crit Care* 2013;17:R28. doi:10.1186/cc12508.
- [16] Bittermann T, Makar G, Goldberg DS. Early post-transplant survival: Interaction of MELD score and hospitalization status. *J Hepatol* 2015;63:601–8. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.034.
- [17] Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.009.
- [18] Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013;19:879–86. doi:10.1002/lt.23678.
- [19] Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 2017;37:684–93. doi:10.1111/liv.13355.
- [20] Michard B, Artzner T, Lebas B, Besch C, Guillot M, Faitot F, et al. Liver transplantation in critically ill patients: Preoperative predictive factors of post-transplant mortality to avoid futility. *Clin Transplant* 2017;31. doi:10.1111/ctr.13115.
- [21] Reddy KR, O’Leary JG, Kamath PS, Fallon MB, Biggins SW, Wong F, et al. High risk of delisting or death in liver transplant candidates following infections: Results from the North American Consortium for the Study of End-Stage

Liver Disease. *Liver Transpl* 2015;21:881–8. doi:10.1002/lt.24139.

- [22] Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–62. doi:10.1002/hep.26185.
- [23] Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782-789.e3. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.056.
- [24] Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Hüsing-Kabar A, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:1616–24. doi:10.1097/CCM.0000000000002562.
- [25] Shen Y, Wang X-L, Wang B, Shao J-G, Liu Y-M, Qin Y, et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2506. doi:10.1097/MD.0000000000002506.

ANNEXES

Annexe 1. Score CLIF-SOFA

Les cases en jaune sont considérées comme des défaillances d'organe

Organe/système	0	1	2	3	4
Foie Bilirubinémie ($\mu\text{mol/L}$)	<20	≥ 20.4 -<34	≥ 34 -< 102	≥ 102 -<204	≥ 204
Rein Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	<105	≥ 105 -<165	≥ 165 -<305	≥ 305 -<440	≥ 440
Cérébral Encéphalopathie hépatique (grade selon West Haven)	Pas d'EH	1	2	3	4
Coagulation INR	<1.1	1.1-1.25	1.26-1.5	1.51-2.5	> 2.5 (TP = 30 %) ou plaquettes $\leq 20 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Circulation: PAM (mmHg)	≥ 70	<70	Dopamine ≤ 5 $\mu\text{g/kg/min}$ ou Dobutamine* ou Terlipressine*	5< Dopamine ≤ 15 $\mu\text{g/kg/min}$ ou adrénaline $\leq 0,1$ $\mu\text{g/kg/min}$ ou noradrénaline $\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}$	>15 $\mu\text{g/kg/min}$ >0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ >0,1 $\mu\text{g/kg/min}$
Poumon: PaO ₂ /FiO ₂ ou SpO ₂ /FiO ₂	>400 >512	≤ 400 >357- ≤ 512	≤ 300 >214- ≤ 357	≤ 200 >89- ≤ 214	≤ 100 ≤ 89

Annexe 2. Calcul du grade ACLF à partir du score CLIF-SOFA

La présence d'une ou plusieurs défaillance(s) d'organe est évaluée à l'aide du score CLIF-SOFA (Annexe 1)

Définition	Grade ACLF
<ul style="list-style-type: none">• Pas de défaillance d'organe• Monodéfaillance (foie, coagulation, circulatoire, pulmonaire) et créatininémie <132 µmol/L et absence d'encéphalopathie hépatique• Monodéfaillance cérébrale + créatininémie <132 µmol/L	Pas d'ACLF
<ul style="list-style-type: none">• Monodéfaillance rénale• Monodéfaillance (foie, coagulation, circulatoire, pulmonaire) et créatininémie entre 132 et 165 µmol/L et /ou encéphalopathie hépatique de grade 1 ou 2• Monodéfaillance cérébrale et créatininémie entre 132 et 165 µmol/L	ACLF-1
<ul style="list-style-type: none">• 2 défaillances d'organe	ACLF-2
<ul style="list-style-type: none">• Au moins 3 défaillances d'organe	ACLF-3