

INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE AIGUE

Clémentine Levy

Lille



CAS CLINIQUE

SAU de Lens

Femme 21 ans

60 kg

Pas d'ATCD médicaux

ATCD appendicectomie

Pas d'intoxication éthylo tabagique

Consulte pour douleur hypochondre droit et nausées/vomissements

CAS CLINIQUE

Constantes à l'admission : FC 110/min, TA 110/40 (63) mmHg, SpO2 98%AA, T°37,6 FR 28/min, glycémie 0,89g/l

Examen clinique :

Hépatalgie

Pas d'ictère

Abdomen non chirurgical

Reste de l'examen sans particularité

PEC initiale :

Bilan biologique

PARACETAMOL 1g IV

METOCLOPRAMIDE 1 ampoule 10mg IV

Surveillance

CAS CLINIQUE

Biologie :

GB 12000/mm³ ; Hb 16g/dL ; plaquettes 256 G/L

Urée 1,2 g/L ; créatinine 34 mg/L

ASAT 5400 ; ALAT 3400 ; GGT 230 ; PAL 200 U/l

Bilirubine totale 21 mg/L

Albumine 41 g/L

TP24%

DÉFINITIONS

IHA : TP < 50%

Hépatite fulminante : IHA + ictère-EH < 2 semaines

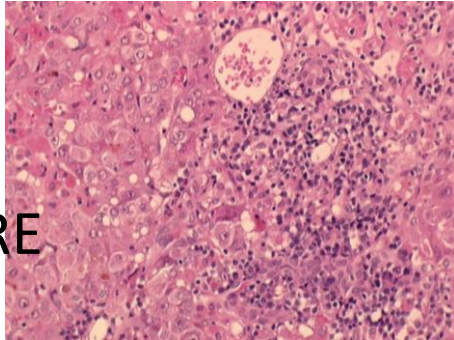
Pathologie rare : 1-6 cas/million d'habitants

96 greffes en SU en 2017 en France

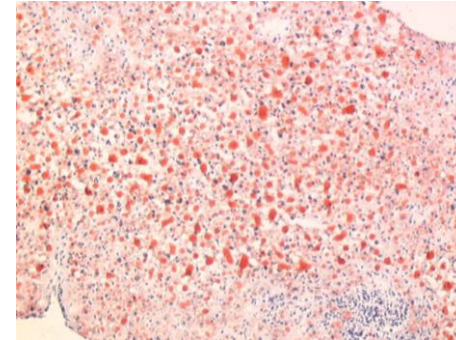
8% greffes en Europe

PHYSIOPATHOLOGIE

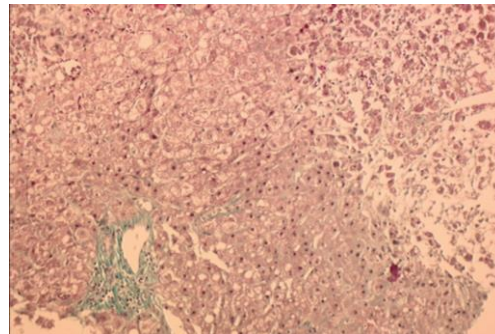
STEATOSE
MICROVACUOLAIRE



INFLAMMATION

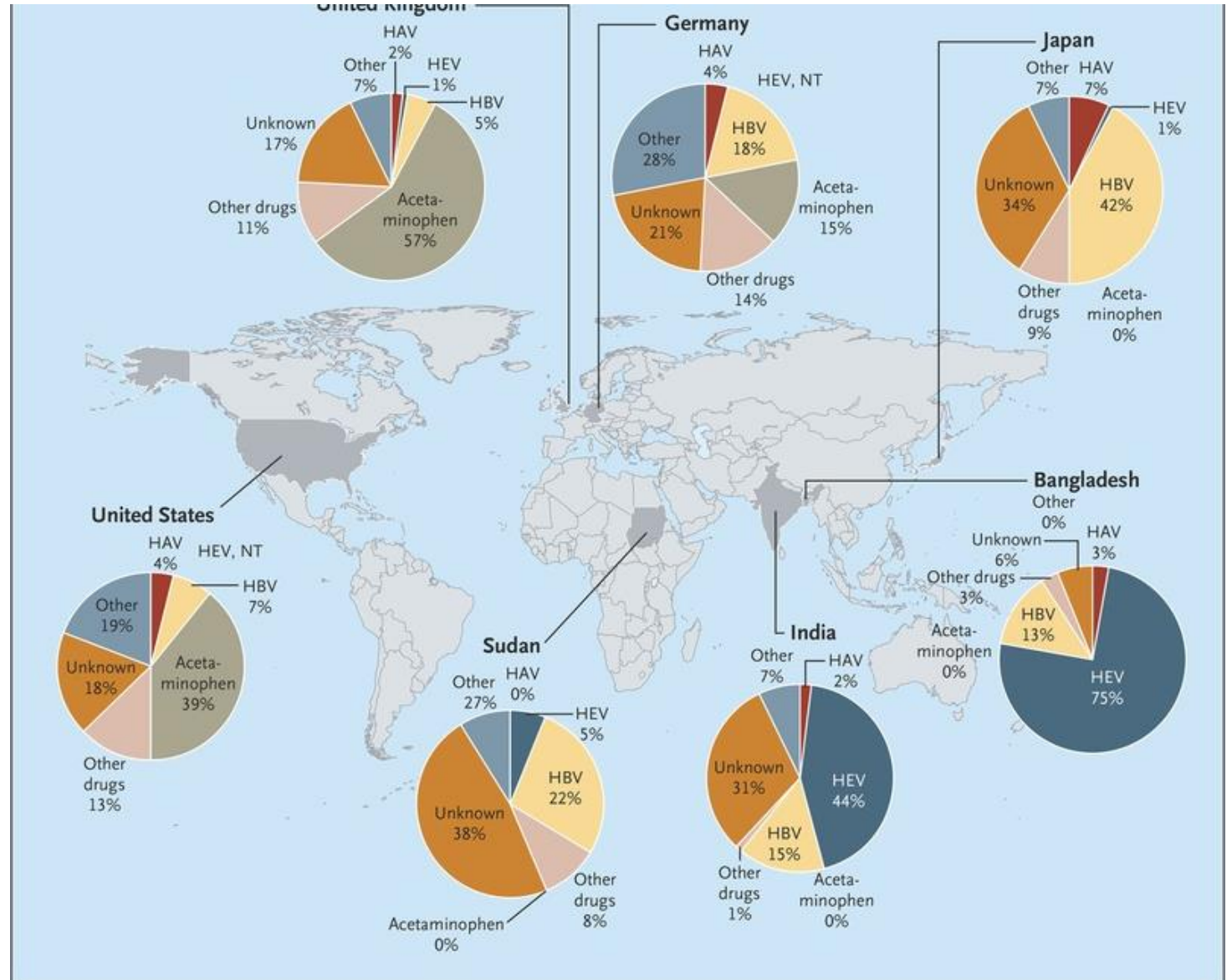


NECROSE



ETIOLOGIES

- PARACETAMOL +++++
- TOXIQUE
- VIRALE
- VASCULAIRE
- TUMORALE
- FOIE CARDIAQUE
- FOIE DE CHOC
- COUP DE CHALEUR
- AMANITES
- WILSON
- HAI
- GROSSESSE
- TROUBLES METABOLIQUE



PRONOSTIC

DEPENDANT DE LA CAUSE

Table 1. Cumulative demographic, laboratory and outcome data by etiology of ALF. ALFSG Adult Registry, USA 1998–2014, n = 2000.

	APAP n = 916	DILI n = 220	Indeterminate n = 245	HAV n = 36	HBV n = 142	All others n = 441
Age (median years)	37	46	39	49	43	45
Sex (% F)	76	69	59	44	44	71
Jaundice to coma (median days)	1	12	11	4	8	7
HE grade ≥ 3 (%)	53	35	48	56	52	38
ALT (median IU)	3773	640	865	2275	1649	681
Bilirubin (median $\mu\text{mol/L}$)	74	339	361	210	315	238
Transplanted (%)	9	40	42	33	39	32
Spontaneous survival (%)	66	24	22	50	21	31
Overall survival (%)	73	58	60	72	55	58

Ostapowicz G et al. Ann Int Med 2002
Bernal et al. J Hep 2015

PRONOSTIC

DEPENDANT DU TIMING

	Hyperacute	Acute	Subacute
Time from jaundice to encephalopathy	0-1 week	1-4 weeks	4-12 weeks
Severity of coagulopathy	+++	++	+
Severity of jaundice	+	++	+++
Degree of intracranial hypertension	++	++	+/-
Survival rate without emergency liver transplantation	Good	Moderate	Poor
Typical cause	Paracetamol, hepatitis A and E	Hepatitis B	Non-paracetamol drug-induced liver injury

Data from O'Grady and colleagues¹² and Ichai and Samuel.¹³ +++=high severity. ++=medium severity. +=low severity. +/- =present or absent.

CAS CLINIQUE

A l'interrogatoire :

Aucun ATCD hépatologique

Vaccinée VHB

Déclare prise paracétamol récente dans le cadre douleurs 6g en 24H

Pas d'alcool

Dégradation hémodynamique avec PAM < 50 mmHg

CAS CLINIQUE

- PLACE DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ?
- TRAITEMENT A METTRE EN PLACE ?
- APPEL CENTRE GREFFEUR ?

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

INDISPENSABLES :

GAZ DU SANG/LACTATE

FV, CIVD

ECHOGRAPHIE ABDOMINALE /SCANNER

ETT

SEROLOGIES VIRALES: Ne pas oublier VHE +++

SECOND TEMPS /CONTEXTE :

HAI

CUIVRE / BILAN HEMOLYSE

CHROMATOGRAPHIE

PRISE EN CHARGE IHA

NAC

Restaure stock glutathion intracellulaire

Rôle démontré dans IHA paracétamol

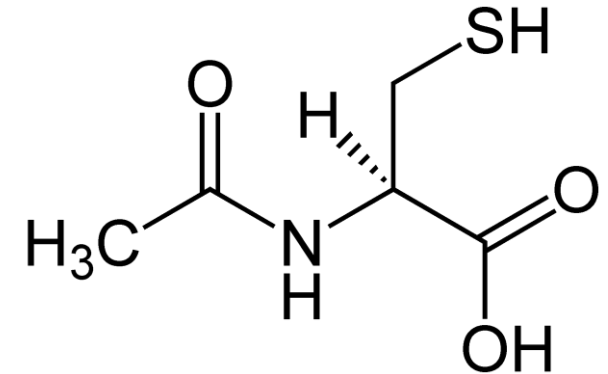


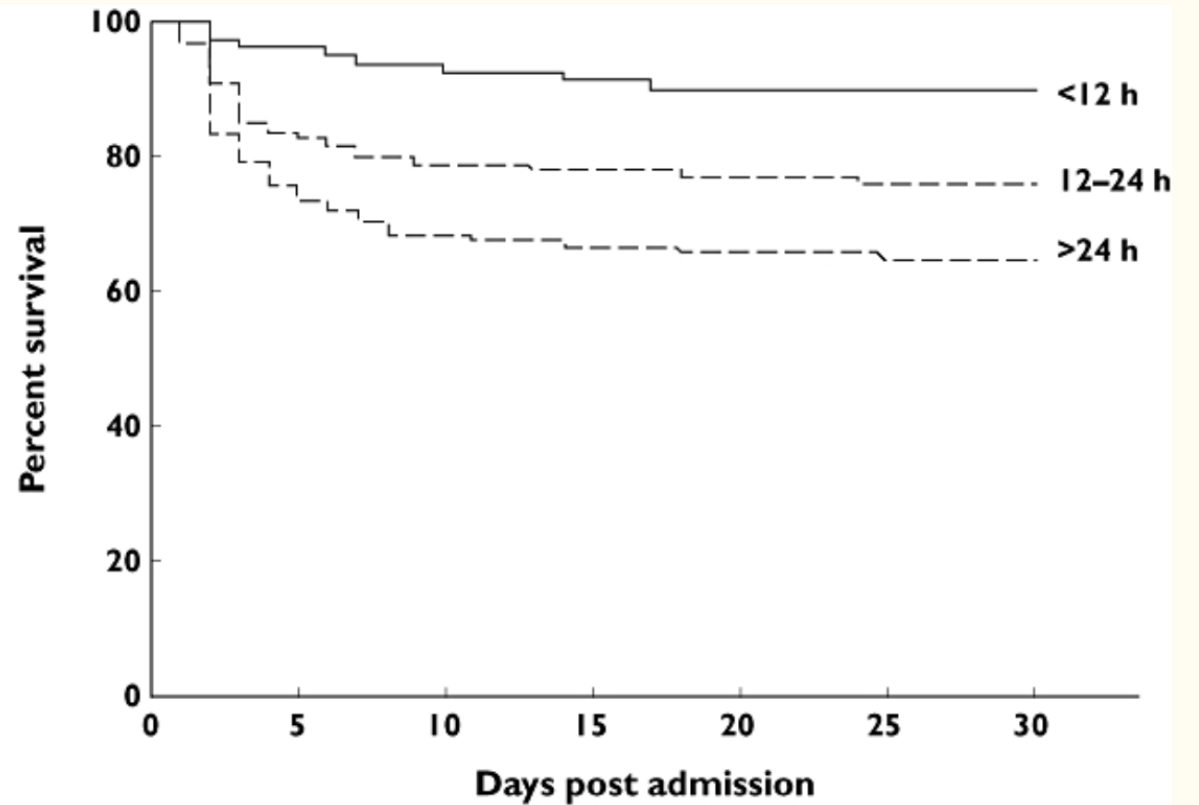
Table 2. Overall Survival and Transplant-Free Survival for Treatment Groups Stratified by Coma Category at Randomization at 21 Days of Follow-Up Evaluation

Outcome	Coma category at randomization	Treatment group		Treatment group by outcome for each coma category, 1-sided <i>P</i> value	Overall treatment group by outcome, 1-sided <i>P</i> value	Breslow–Day	
		Placebo	NAC			1-sided <i>P</i> value	Odds ratio (NAC/Placebo)
Overall survival 21 days	I–II	75%, n = 56 63%–87%	79%, n = 58 68%–91%	.292	.283	.262	1.28 0.53–3.07
	III–IV	53%, n = 36 35%–70%	48%, n = 23 25%–70%	.645			0.82 0.29–2.34
	Total	66%, n = 92 56%–77%	70%, n = 81 60%–81%				
Transplant-free survival 21 days	I–II	30%, n = 56 17%–43%	52%, n = 58 38%–65%	.010	.043	.012	2.46 1.14–5.30
	III–IV	22%, n = 36 7%–37%	9%, n = 23 0%–22%	.912			0.33 0.06–1.74
	Total	27%, n = 92 18%–37%	40%, n = 81 28%–51%				

CLINICAL ADVANCES
IN LIVER, PANCREAS,
AND BILIARY TRACT

NAC

Instauration précoce +++



Number of patients at risk

<12 h	78	76	73	72	71	71	70
12-24 h	140	117	112	110	109	108	107
>24 h	178	134	122	120	118	117	116

CAS CLINIQUE

GDS : pH 7,17 ; pO₂ 76 mmHg ; AA pCO₂ 21 mmHg, bicar 12 mmol/L
Lactates 11 mmol /L

Remplissage par RINGER LACTATE

Malgré 2 litres de cristalloïdes, PAM 48 mmHg → Introduction NAD
NAC

GCS 14, pas de flapping

Sondage vésical : 100cc sur 6h

CAS CLINIQUE

- Echographie abdominale : Hépatomégalie modérée, sans dysmorphie, pas de dilatation des VBIH, vaisseaux perméables
- Scanner abdomino pelvien injecté : pas d'ischémie mésentérique
- Sérologies VHA VHB VHE VZV CMV EBV
- ETT : VG hyperkinétique, fonction gauche préservée, pas de dilatation des cavités droites, péricarde sec, pas de cœur pulmonaire aigu

CAS CLINIQUE

Bilan à 6H :

ASAT 7800, ALAT 5300, GGT 300, PAL 290 U/L

Bilirubine totale 30mg/l

TP 19%

FV 22%

pH : 7,22 ; bicarbonates 14 mmol/L, pCO₂ 23 mmHg, lactates 9 mmol/L

Urée 1,1 g/L

Créatinine 33 mmg/L

CENTRE DE GREFFE



CLICHY VILLEJUIF

EH 3-4

ET

FV > 30% si âge > 30 ans

FV < 30% si âge < 30 ans

QUAND TRANSFERER ?

Transfert
médicalisé



KING'S COLLEGE

PARACETAMOL

- pH < 7,3 ou lactates < 3 mmol/L
- INR > 7 + créatinine > 300 µmol/L + EH 3-4

AUTRES

- EH + INR > 7
- Non A, non B < 10ans ; >40 ans ; bilirubine >175mg/L, délai ictère EH >7J

CENTRE DE GREFFE

Critères non absolus

Dépend également :

- du patient : âge, comorbidités, état général
- de la distance entre les centres
- de l'expérience du centre
- de l'étiologie
- de la cinétique

CAS CLINIQUE

Appel CHRU Lille à H6 PEC :

Décision transfert en Réanimation devant :

- défaillance multiviscérale
- étiologie incertaine

Arrivée déchocage médical du CHRU de Lille à H8 :

Constantes : FR 26/min, PAM 60 mmHg sous 6 mg/h NAD, T°38,6°C

Biologie : cytolyse stable TP 18%, FV 17%, créatinine 30 mg/L, Na 138 mmol/l, lactates 8 mmol/L

CAS CLINIQUE

PEC :

Hypovolémie avec signes de dysfonction microcirculatoire à l'ETT, PVC et GDS
SSI, RINGER LACTATE

Baisse progressive NAD

Introduction ATB par CLAFORAN

Oligo-anurique : pas d'urgence métabolique

EH : GCS 14, léger flapping

EEG en urgence : EH grade 2

Avis transplanteur : surveillance armée, pas d'inscription sur liste TH

PRISE EN CHARGE IHA

Hémodynamique :

Remplissage vasculaire par cristalloïdes

NAD pour PAM = 65 mmHg

Monitoring :

GDS / clairance lactate

Evaluation volémique

Natrémie

Objectif :

Assurer pression perfusion
organe suffisante
(perte de l'auto régulation
cérébrale dans l'ALF)

Le bas débit favorise la
translocation

PRISE EN CHARGE IHA

Métabolique :

Corriger hypoglycémie : surveillance rapprochée

Hypophosphorémie / hypomagnésémie

Hyponatrémie

Rôle EER

Indication classique +/- instauration précoce

Permet contrôle volémique / contrôle de la natrémie

Rôle épuration toxine supposée (hyperammoniémie)

PRISE EN CHARGE IHA

iatrogénie/Coagulation :

Balance bénéfiques/risques des gestes invasifs

Opérateur aguerri +++

Pas de PFC de manière systématique

Attention thrombopénie sévère

Risque hémorragique :

Formation thrombine préservée



Rôle TEG ?

CAS CLINIQUE

Transfert en unité de réanimation

Interrogatoire familial :

Prise de paracétamol massive ces trois derniers jours

ATCD de tentatives autolyses

Bilan de contrôle :

ASAT 8500, ALAT 6700 U/L

TP 10 % FV % 10

Lactate 6 mmol/L

NAD 3 mg/h

Neuro : franc flapping, DTS

→ Décision inscription SU

CAS CLINIQUE

Evolution :

Bilan lendemain matin :

Augmentation progressive TP et FV sur 2 bilans successifs

Diminution de la cytolyse

NormopH

→ Suspension temporaire du projet de TH

Sevrage amines après remplissage massif (> 11 L)

Diurèse 300ml, créatinine 27 mg/L, Na 128 mmol/L

Dégradation neurologique en fin de nuit avec flapping , GCS 7

⇒IOT

CAS CLINIQUE

Mydriase bilatérale aréactive

Scanner cérébral: Œdème cérébral majeur avec début d'engagement sous falcoriel

PEC :

Neurosédation profonde

Sérum salé hypertonique + Lactate molaire

EER continue avec UF devant la suspicion d'œdème sur remplissage massif

Pas de MARS

PRISE EN CHARGE IHA

Neurologique :

PEC métabolique

Pas de BZD

Pas d'anti émétique

Si ventilation mécanique : sédation courte durée Diprivan/Ultiva

Doppler Trans Crânien

EEG

TDM

Ont leur place dans l'évaluation
neurologique

PRISE EN CHARGE IHA

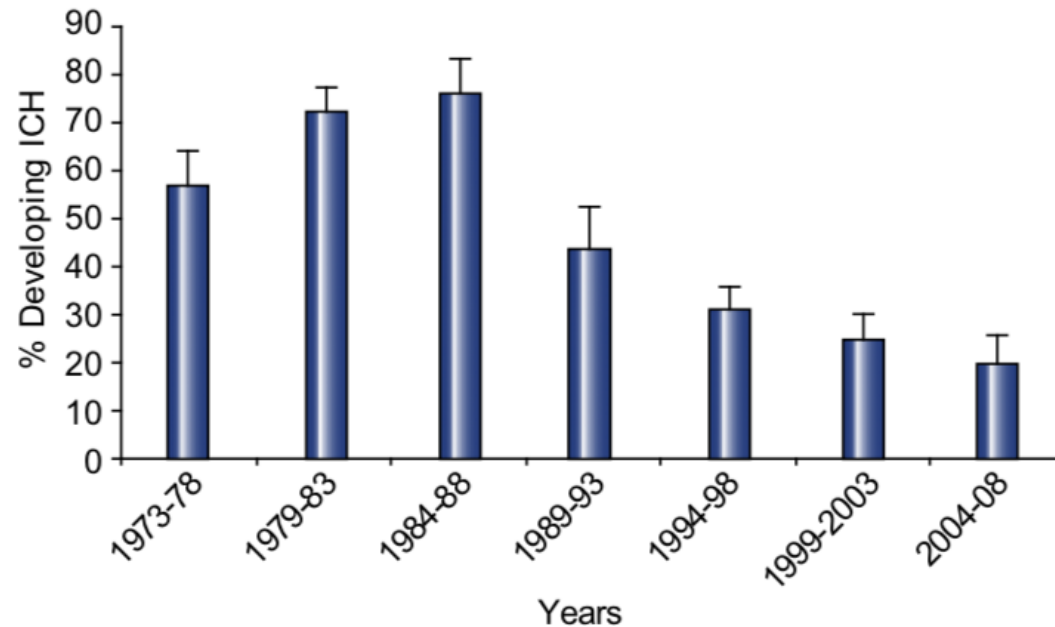


Fig. 4. Proportion of 1549 patients with ALF developing clinical signs of intracranial hypertension. Error bars are 95% CI; $p < 0.00001$.

Proclive

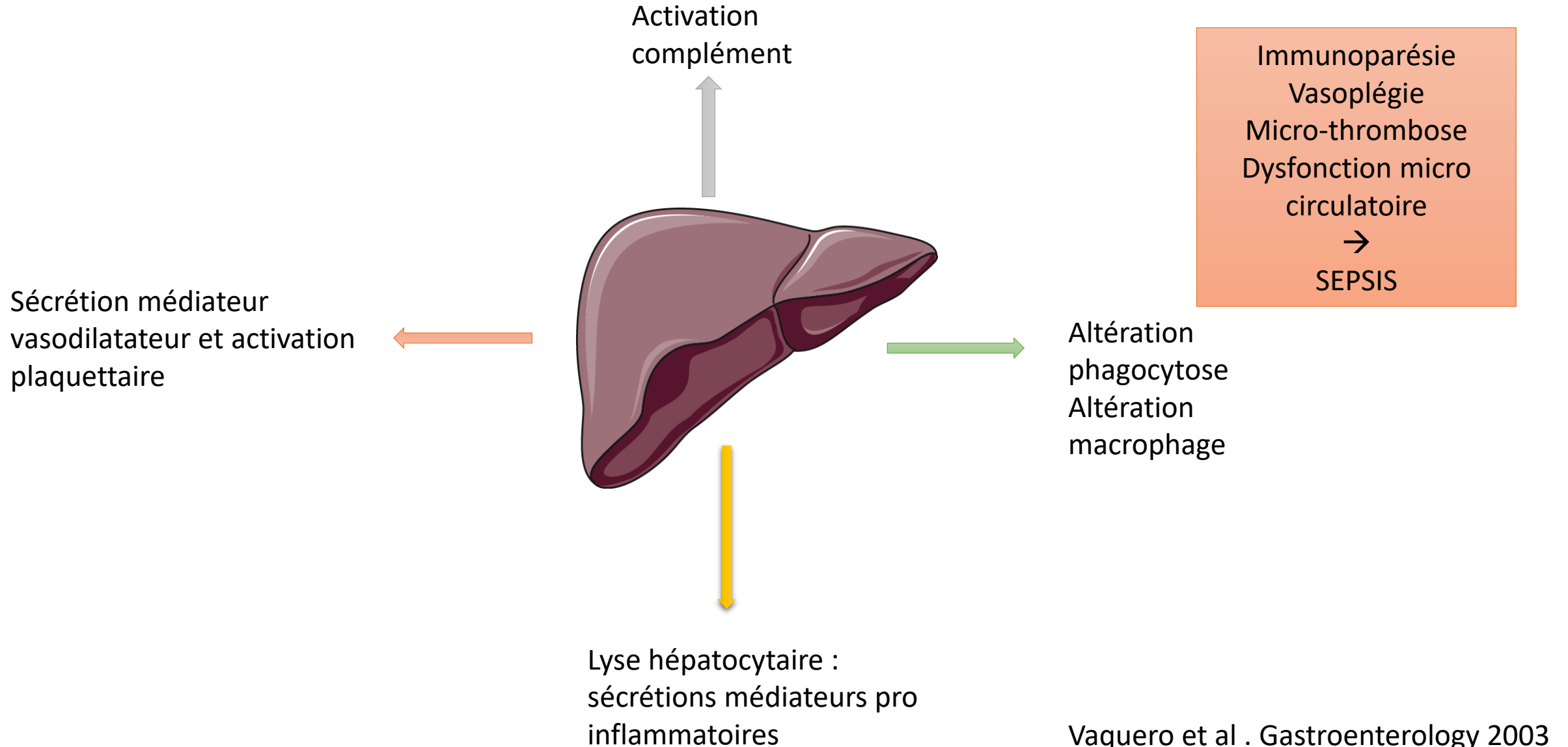
Protection ACSOS

PAM suffisante pour assurer PPC

Traitement de l'œdème cérébral:

- Mannitol
- Sérum salé hypertonique
- Lactate molaire
- EER
- Neurosédation
- Hypocapnie thérapeutique

SIRS ET SEPSIS



PRISE EN CHARGE IHA

Attention pneumopathie (50% sepsis ALF)

FDR EH avancé

PCT / CRP peu utile

Prélèvements multiples

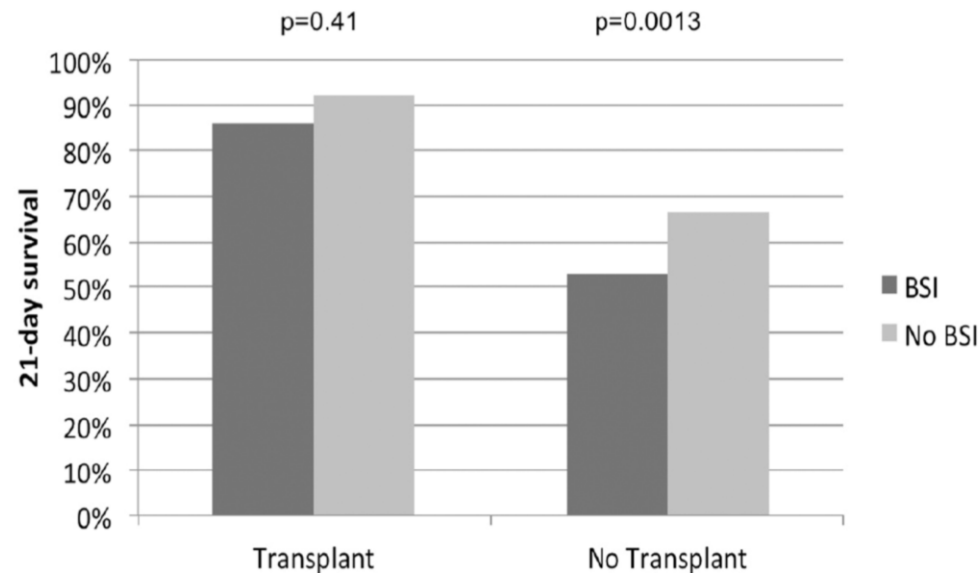
Si hospitalisation prolongée → *Candida*

PRISE EN CHARGE IHA

1500 patients, rétrospectif

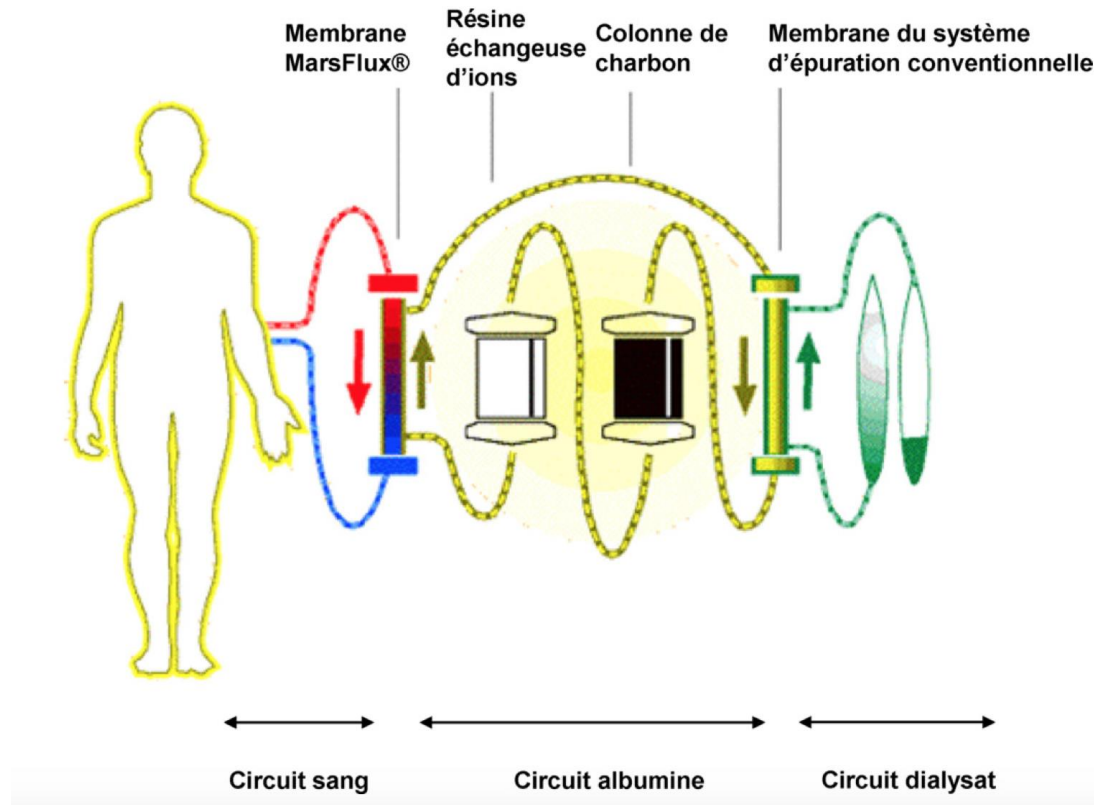
34 % infections dont 15 % bactériémie

40 % patients avec antibioprophylaxie : aucun bénéfice de survie



PRISE EN CHARGE IHA

MARS : *Molecular Adsorbents Recirculating System*



Molécules liées à l'albumine :

Bilirubine

Acide biliaire

Cytokine

Attention aux troubles de l'hémostase pré

MARS :

Thrombopénie ++

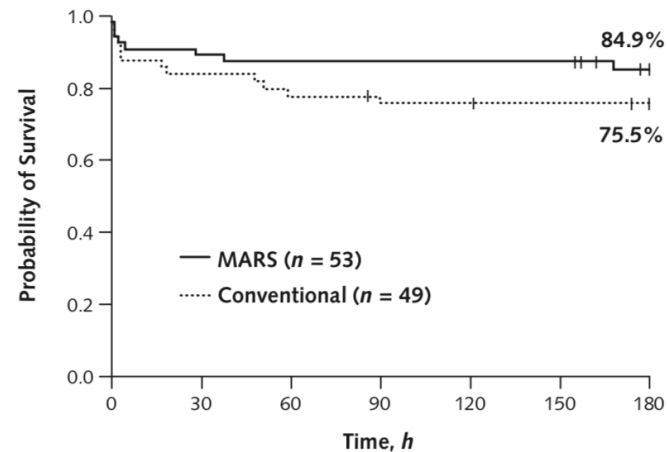
Fibrinogène

MARS

ETUDE FULMAR

- 102 patients
- 40 % paracétamol
- 50 % EH grade 3-4
- 30 % VM
- 15 % vasopresseurs

Figure 4. Primary end point: 6-month patient survival (intention-to-treat analysis).



		Patients Who Remained in the Study, n					
MARS	53	48	47	47	47	47	43
Conventional	49	42	39	37	37	37	37

Log-rank test, $P = 0.28$. MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System.

Facteur limitant : temps inclusion/TH
très court
Nombre de séance moyenne de
MARS : 1

PRISE EN CHARGE IHA

PLASMAPHERESE :

Hypothèse :

- Elimination cytokines et molécules d'adhésions
- Immunomodulation
- Diminution mortalité en diminuant la défaillance multiviscérale



PRISE EN CHARGE IHA

Etude prospective

ALF avec EH grade 2

Traitement standard optimal (TSO) contre TSO + plasmaphérèse

50 % paracétamol

Patients multidéfaillants

80 % VM

50% Oligurique

60% Vasopresseurs

80% EH grade IV

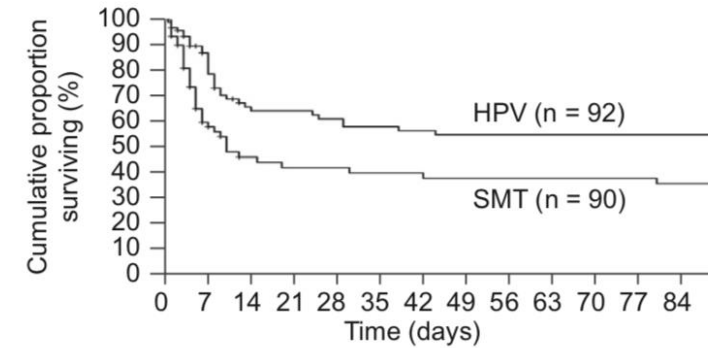


Fig. 1. Main results of the intention-to-treat analysis survival data in the standard medical treated group (SMT) compared to the high-volume plasma exchange (HVP) treated group (LogRank: $p = 0.0058$).

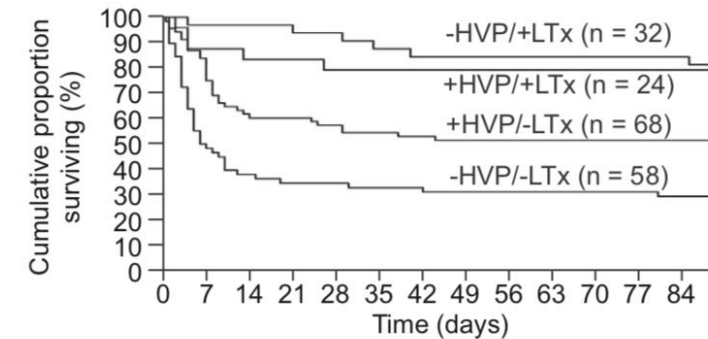
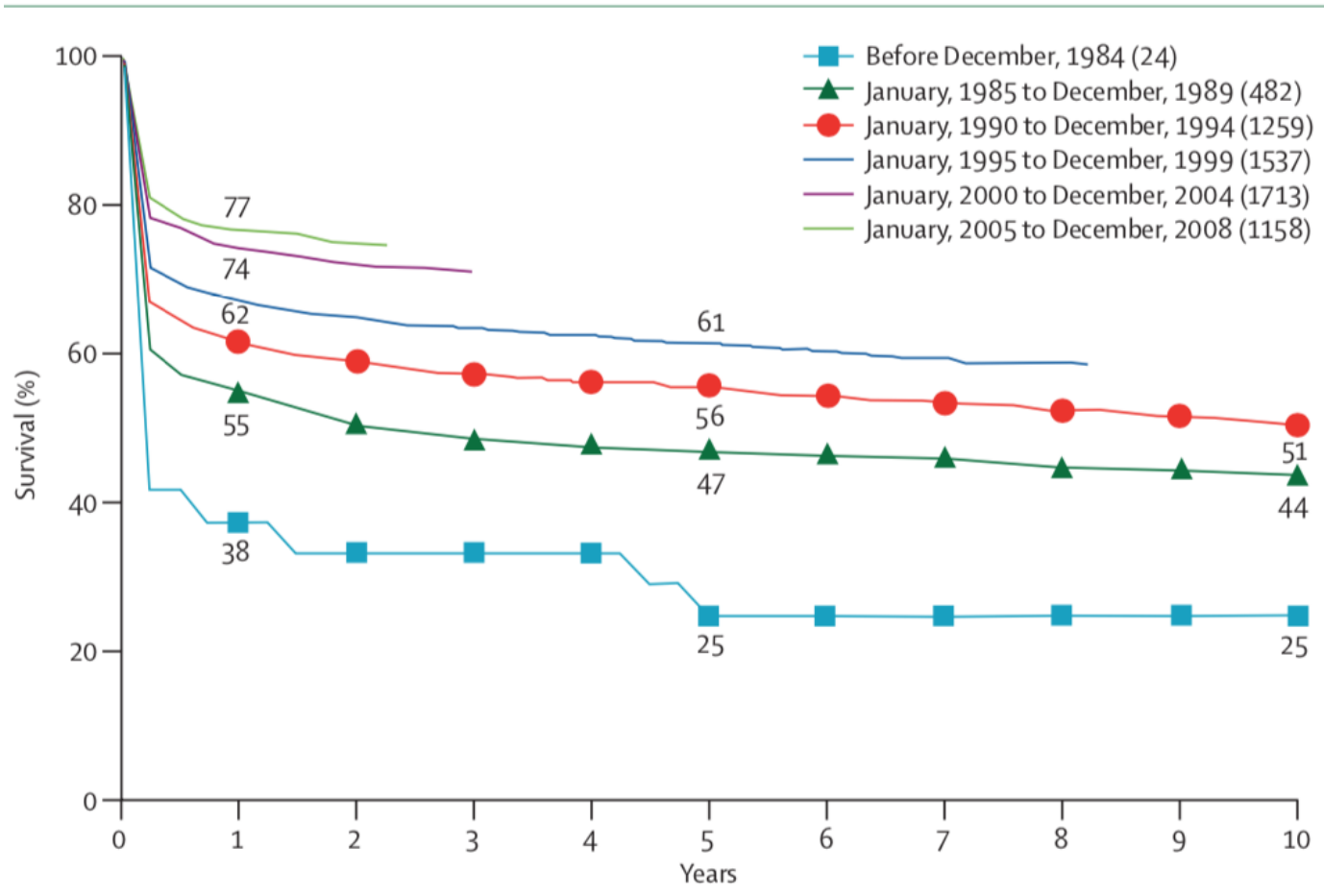


Fig. 2. Survival in the groups, in the two groups receiving SMT (standard medical treated group) with and without emergency transplantation (-HVP +LTx vs. +HVP-LTx) and the two group receiving SMT with and without emergency transplantation (-HVP-LTx vs. +HVP-LTx) (LogRank: $p = 0.0058$) and Cox proportional hazard: LTx: $p < 0.0001$; HVP: $p = 0.0076$).

PRISE EN CHARGE IHA

Transplantation hépatique



Amélioration rapide du pronostic



CAS CLINIQUE

Après 4 J de neurosédation + EER continue :

Diminution des sédations avec réveil adapté

TDM de contrôle : diminution franche de l'oedème cérébral

Amélioration rapide du bilan hépatique et de la coagulation

Extubation à J7 après PAVM

Transfert HGE à J10

Refus d'hospitalisation en psychiatrie, RAD

MERCI DE VOTRE ATTENTION