

INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE TOXIQUE :

QUAND FAUT-IL PASSER LA MAIN ?

1. RAPPELS

1.1. INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

L'insuffisance hépatocellulaire correspond à une défaillance des fonctions hépatiques. Les principales fonctions hépatiques sont :

- Métaboliques :
 - o Synthèse des protéines plasmatiques (albumine, fibrinogène, immunoglobulines, ...)
 - o Synthèse de facteurs de coagulation
 - o Synthèse de lipoprotéines, phospholipides, cholestérol, triglycérides
 - o Gluconéogenèse et glycogénolyse
 - o Synthèse de vitamines
- Détoxification
- Biotransformation médicamenteuse
- Réponse immunitaire
- Formation de bile
- Conjugaison de la bilirubine
- Stockage de nutriments et de vitamines
- Thermogénèse

Le taux de facteur V est un reflet des fonctions de synthèse du foie car sa synthèse est non vitamine K-dépendante.

On parle d'hépatite sévère lorsqu'il existe une hépatite associée à un taux de facteur V inférieur à 50%. L'hépatite fulminante (HF) est l'association d'une hépatite sévère et d'une encéphalopathie hépatique. La sévérité de l'encéphalopathie hépatique est classée en 4 stades (1-3) :

- Stade 1 : ralentissement idéomoteur
- Stade 2 : flapping tremor
- Stade 3 : confusion
- Stade 4 : coma.

L'hépatite fulminante est dite aigüe lorsque son évolution se fait sur 15 jours ou moins. Elle est dite subaigüe lorsque son évolution se fait sur 15 jours à 3 mois (1-5).

1.2. TOXIQUES RESPONSABLES

On estime que 10% des atteintes hépatiques aigües sont liées à des toxiques (6). La toxicité peut être dose-dépendante ou idiosyncrasique, survenant alors avec un délai de latence plus long et sans corrélation avec la dose (6). Les manifestations peuvent être de type cytolytique, cholestatique ou mixte.

De nombreuses substances peuvent être à l'origine d'une hépatite aigüe. Le paracétamol est la cause la plus fréquente (1-3, 6). Entre 1998 et 2008, aux Etats-Unis 46% des hépatites fulminantes étaient liées au paracétamol, 60,9% au Royaume Uni (2, 3). En France il est aussi à la première place des causes d'HF depuis le milieu des années 1990, devant les hépatites virales (2, 3)

Les autres causes toxiques sont la consommation d'Amanites phalloïdes, certaines plantes utilisées en phytothérapie, la cocaïne, les amphétamines, le phosphore, des médicaments tels que le valproate de sodium, les antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique (syndrome de Reye), les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'isoniazide, les statines, l'halothane, les associations amoxicilline-acide clavulanique et triméthoprime-sulfaméthoxazole ... (1-4, 6) L'alcool est aussi une cause d'hépatite aigüe, alors appelée hépatite alcoolique aigüe.

2. CRITÈRES DE GRAVITÉ

La mortalité spontanée, toutes causes confondues, des patients présentant une hépatite fulminante est 80 à 85%, liée principalement aux conséquences neurologiques de l'HF (1-4).

Plusieurs classifications ont été élaborées pour évaluer la gravité des hépatites aigües. Les critères de transplantation sont des critères de gravité (voir figure 1) (1-5).

Les critères du King's college sont fonction de l'étiologie. En effet ils font la distinction entre les insuffisances hépatiques aiguës (IHA) liées au paracétamol dont le pronostic spontané est moins péjoratif, des autres causes d'IHA.

Par ailleurs les critères de Clichy-Paul Brousse retiennent la présence d'une encéphalopathie grade 3 ou 4 (confusion ou coma) et un facteur V inférieur à 30% chez les plus de 30 ans (20% chez les moins de 30 ans).

Pour le paracétamol, le risque de développer un HF peut être évalué selon le dosage sanguin du paracétamol et le délai depuis l'ingestion. Celui-ci est donné par le nomogramme de Prescott. Dans le cadre de cette étiologie, il existe certaines complications spécifiques que sont notamment l'insuffisance rénale aiguë et la survenue d'une pancréatite aiguë (7, 8).

La cause de l'HF est aussi un critère de gravité. En effet, le pronostic de la pathologie et l'évolution spontanée sont variables en fonction de la cause de l'IHA. Le paracétamol est une étiologie dont le pronostic est plutôt favorable, avec 68% de survie sans transplantation. Les autres causes toxiques sont de pronostic plus sombre (5). En ce qui concerne les intoxications par les champignons, la survenue de la diarrhée moins de 8 heures après l'ingestion et un TP<10% à partir du 4^e jour sont des facteurs encourageant la TH car de mauvais pronostic (6).

Critères actuels de transplantation

Critères de Clichy-Paul Brousse

Confusion ou coma (encéphalopathie grade 3 et 4) et

facteur V < 30 % si âge > 30 ans ou

facteur V < 20% si âge < 30 ans

Critères du King's College

- Hépatite fulminante au paracétamol
 - pH < 7,3 ou
 - lactate artériel > 3 (après remplissage vasculaire) ou
 - créatinine > 300 µm/L plus INR > 6,5 plus encéphalopathie hépatique > grade 3
- Hépatite fulminante non liée au paracétamol
 - INR > 7 ou au moins 3 des critères suivants :
 - INR > 3.5
 - bilirubine > 300 µm/L
 - âge < 10 ans ou > 40 ans,
 - délai ictère-encéphalopathie > 7 j

Figure 1 : Critères de transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante (1, 2, 5, 9-11)

3. PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE

Le diagnostic étiologique est une partie indispensable de la prise en charge du patient présentant une IHA toxique car il évalue en partie la gravité (cf paragraphe 2) (1, 3, 4).

L'évaluation du pronostic spontané de l'HF est indispensable afin d'identifier les patients qui vont s'améliorer et donc guérir spontanément et ceux qui vont s'aggraver et donc devoir être transplantés (1, 3, 4). L'objectif est de ne pas porter une indication de transplantation hépatique chez un patient qui va guérir spontanément. Au contraire, retarder la TH chez un patient en ayant besoin peut lui être défavorable (1-4). L'évolution dépend du type d'hépatite fulminante : 36% de décès pour les formes évoluant en moins de 7 jours, 14% pour les formes évoluant entre 7 et 15 jours et 7% pour les formes subfulminantes (4).

L'évaluation des critères de gravité de l'IHA permet de transférer le patient si besoin en centre spécialisé. La réévaluation doit être fréquente.

Les complications (infectieuses, défaillance hémodynamique, encéphalopathie, insuffisance rénale, hypoglycémie, troubles ioniques, hémorragie, insuffisance respiratoire) doivent être recherchées et traitées symptomatiquement (1-3, 5).

Une antibiothérapie probabiliste doit être mise en route si le patient présente un syndrome de réponse inflammatoire systémique, une encéphalopathie de grade 3 ou 4 ou une hypotension artérielle réfractaire. Elle associe une couverture sur les cocci Gram positifs, les bacilles Gram négatifs et les levures (1, 5).

L'utilisation de médicaments hépatotoxiques ou métabolisés par le foie doit être proscrite. Il s'agit notamment des benzodiazépines qui s'accumulent du fait de leur métabolisme hépatique, et qui aggravent l'encéphalopathie en augmentant la neurotransmission par l'acide gamma aminobutyrique. Par ailleurs les benzodiazépines s'accumulent et ne permettent pas une évaluation régulière de l'état d'encéphalopathie qui est cependant un critère majeur de gravité et de transplantation. Ainsi en cas de nécessité de ventilation mécanique, l'utilisation de propofol semble préférable (5).

La surveillance clinique (encéphalopathie, hémorragie, hémodynamique) et biologique (Facteur V, fibrinogène et autres explorations de la coagulation, hémoglobine, créatininémie, transaminases) doit être rapprochée tant que le maximum de cytolyse et le minimum du facteur V ne sont pas atteints. Une surveillance rapprochée est donc nécessaire. Elle va conduire à l'indication de transfert vers un centre spécialisé ou à une indication de transplantation hépatique. Il est donc nécessaire de respecter au maximum l'évolution spontanée de cette pathologie. Dès lors, il faut donc essayer de retarder au maximum la sédation et l'intubation du patient encéphalopathe et de limiter l'administration de facteurs de coagulation aux cas de saignement ou de procédures invasives afin d'observer l'évolution spontanée de ceux-ci, très bon signe d'aggravation ou d'amélioration (4).

En cas d'intoxication au paracétamol ou en cas de prise concomitante de paracétamol, le patient doit bénéficier de l'administration de N-acétylcystéine le plus précocement possible. La prise concomitante au paracétamol d'inducteurs enzymatiques favorise sa toxicité (6). Lors de l'intoxication au paracétamol, les voies de glucuro- et sulfoconjugaison sont saturées et un dérivé hépatotoxique, la N-acétyl p-benzoquinone-imine (NABQI), est produit en grandes quantités. Après déplétion des réserves cellulaires de glutathion, la NABQI se lie aux protéines cellulaires et entraîne une nécrose hépatocytaire (6). L'objectif du traitement par N-acétylcystéine

est d'agir comme donneur de glutathion et de limiter ainsi la toxicité du métabolite du paracétamol (6). La N-acétylcystéine doit être administrée selon le schéma suivant :

- 150 mg/kg en dose de charge de 1 heure
- 50 mg/kg sur les 4 heures suivantes
- 100 mg/kg sur les 16 heures suivantes (1-3, 6, 10, 12).

Les indications de la NAC sont larges car elle aurait aussi un intérêt dans l'HF non liée au paracétamol, en particulier par intoxication aux amatoxines (6). Le traitement par NAC et par silymarine (association de 3 flavanoïdes) semble alors intéressant, en revanche il n'existe pas de place pour les pénicillines (6).

4. PRISE EN CHARGE EN CENTRE SPECIALISE

4.1. SYSTEMES D'EPURATION HEPATIQUE

Ces systèmes sont des moyens d'attente de la transplantation ou de la régénération hépatique (3).

Ils sont de plusieurs types. D'une part les foies bioartificiels qui sont constitués de cellules hépatiques (porcines ou de lignées immortalisées) intégrées dans un bioréacteur. Ce système est utilisé en parallèle d'un circuit de plasmaphérèse. Une étude de phase 1 a montré un effet bénéfique sur l'encéphalopathie hépatique et une bonne tolérance (13). Une étude randomisée publiée en 2004 a évalué 171 patients souffrant d'hépatite fulminante ou de non fonction primaire du greffon. La survie au 30^e jour était non significativement différente entre le groupe traité par foie bioartificiel et le groupe non traité (14). Cependant la population présentait une hétérogénéité non négligeable.

Le deuxième type est le système MARS[®] (Molecular Adsorbent Recycling System) qui est un système de dialyse à l'albumine concentrée avec recyclage de l'albumine par le système. Il peut être couplé avec une épuration extrarénale continue. Les substances libres et liées à l'albumine diffusent au travers d'une membrane semi-perméable (2). L'étude Fulmar, randomisée, contrôlée, a cherché à évaluer ce système dans le cadre de l'HF en attente de TH. Cent dix patients ont été étudiés. Il n'existait pas d'amélioration significative de la survie à 180 jours dans le groupe traité.

Cependant une tendance à l'amélioration de la survie à 6 mois dans le groupe traité a été notée dans le groupe ayant eu une intoxication au paracétamol, mais sans significativité statistique. Une amélioration de la survie était notée chez les patients bénéficiant de 3 séances au moins (5, 15). Des études complémentaires sont nécessaires.

Le troisième est le SPAD (Single Pass Albumin Dialysis). Le principe de dialyse à l'albumine est le même que précédemment mais ici l'albumine n'est pas recyclée mais utilisée dans une poche d'hémodialysat classique d'épuration extrarénale continue. Le débit de dialysat est faible et permet un passage des substances liées à l'albumine au travers d'une membrane semi-perméable (5). Il est utilisable par tout service possédant un équipement permettant l'hémodialyse continue et le coût est moins important que le MARS®.

D'autres techniques d'épuration ont été proposées : hémofiltration, échanges plasmatiques... (5)

4.2. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La TH est le traitement de référence de l'HF. Les résultats sont moins bons que pour les patients transplantés dans le cadre d'une pathologie chronique du foie du fait de la gravité de l'état clinique des patients en HF (1-3). La survie à 1 et 5 ans est respectivement de 69 et 63% dans le cadre de la TH pour HF (1-3). La TH est orthotopique à partir d'un foie cadavérique. Parfois, une transplantation auxiliaire est réalisée : hépatectomie partielle chez le receveur, mise en place d'un greffon qui assure les fonctions hépatiques le temps de la régénération hépatique du receveur puis arrêt de l'immunosuppression afin que le greffon s'atrophie. Cette méthode est réservée aux HF avec fort potentiel de régénération (1).

La surveillance clinique et biologique reste indispensable lorsque l'on inscrit le patient sur la liste de TH. En effet, des signes d'amélioration clinique ou biologique pourraient être en faveur d'un début de régénération hépatique et donc conduire à l'annulation de la TH jusqu'au dernier moment.

5. QUAND ADRESSER LE PATIENT EN CENTRE SPECIALISE ?

Le patient doit être adressé en centre spécialisé pour la prise en charge lorsque la transplantation hépatique est envisagée. L'objectif est de transférer le patient avant qu'il ne soit dans un état clinique trop grave. Cependant les centres spécialisés ne peuvent pas recevoir tous les patients souffrant d'IHA toxique. Il faut donc sélectionner les patients qui devront être transférés. Notamment,

- Causes avec faible taux de survie sans transplantation hépatique
- Encéphalopathie s'aggravant
- Facteur V de décroissance rapide et majeure
- Critères de transplantation selon King's college ou selon Clichy-Paul Brousse

Un contact étroit doit être entretenu avec le centre de référence en pathologie hépatique (4).

Les différents critères cliniques et biologiques doivent faire l'objet d'une surveillance très rapprochée afin de transférer le patient sans attendre en cas de nécessité.

6. CONCLUSION

La bonne connaissance de la pathologie, de l'évolution spontanée et des complications de l'HF d'origine toxique peut permettre la prise en charge de certains de ces patients en centre non spécialisé en pathologie hépatique. Cependant il est indispensable de surveiller ces patients de façon adaptée avec une surveillance clinique et biologique rapprochée afin de ne pas prendre de retard sur un transfert dans un centre dans lequel la TH est disponible en cas de besoin.

L'évaluation étiologique est indispensable dans ce cadre. En effet certaines étiologies ont un pronostic très sombre spontanément et justifient donc d'un transfert rapide en centre spécialisé. La surveillance clinique est primordiale puisque l'encéphalopathie est un facteur de gravité. Les patients dont l'encéphalopathie s'aggrave doivent aussi être transférés rapidement. Afin de permettre une évaluation de qualité, la sédation et l'intubation doivent être retardées le plus possible. Par ailleurs la surveillance biologique

des fonctions de synthèse hépatiques, par l'intermédiaire du taux de facteur V, est indispensable de façon pluriquotidienne. Pour cette raison les transfusions de PFC doivent être raisonnées et ne survenir qu'en cas de geste invasif ou d'hémorragie patente. Une décroissance rapide du facteur V doit faire envisager un transfert en centre spécialisé. Par ailleurs la connaissance des critères de TH permet d'adresser les patients qui les présentent d'emblée ou chez qui ils surviennent.

La prise en charge en centre spécialisé sera, outre les mesures mises en place en hôpital non spécialisé, la possibilité d'épuration hépatique et le recours à la TH si besoin.

7. RÉFÉRENCES

1. Ichai P. Prise en charge des hépatites fulminantes. *Le praticien en anesthésie réanimation* 2009;13:253-261.
2. Ichai P, Saliba F. [Fulminant and subfulminant hepatitis: causes and treatment]. *Presse Med* 2009;38:1290-1298.
3. Ichai P, Samuel D. [Liver transplantation for fulminant hepatitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:51-60.
4. Colin C, Trepo C, Merle P. Prise en charge des hépatites aiguës jusqu'à la transplantation hépatique. *Réanimation* 2007;16:612-617.
5. Camus C: Hépatites fulminantes, facteurs pronostiques, réanimation spécifique et circulations extracorporelles. In: Elsevier-Masson, ed. *Réanimation hépatosplanchnique: Société de réanimation de langue française*, 2010; 3-20.
6. Mégarbane B, Deye N, Baud F-J: Hépatites toxiques : mécanismes lésionnels et principes de prise en charge. In: Elsevier-Masson, ed. *Réanimation hépatosplanchnique: Société de réanimation de langue française*, 2010; 41-60.
7. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *Qjm* 1997;90:161-168.

8. Hengy B, Hayi-Slayman D, Page M, Christin F, Baillon JJ, Ber CE, Allaouchiche B, et al. [Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases]. *Can J Anaesth* 2009;56:770-774.
9. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
10. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, Degott C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-651.
11. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2004;40:192-197.
12. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-1562.
13. Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden JL, Debat P, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002;73:257-264.
14. Demetriou AA, Brown RS, Jr., Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS, 2nd, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-667; discussion 667-670.
15. Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, Jacquelinet C, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006;32:1817-1825.