

# La transplantation hépatique en urgence

## Liver Transplantation on Emergency

P. Ichai

Reçu le 12 mars 2016 ; accepté le 19 mai 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Les principales indications de transplantation hépatique (TH) en urgence sont les hépatites fulminantes (HF) et les non-fonctions ou dysfonctions précoces du greffon. Les patients présentant une HF doivent être transférés rapidement vers un centre spécialisé ayant accès à la greffe. Les critères de TH les plus utilisés dans le monde sont ceux du King's College Hospital. Les critères de Clichy-Villejuif sont surtout utilisés en France et probablement moins performants. La cause la plus fréquente d'HF est le paracétamol. La défaillance hépatique peut être responsable d'une défaillance multiviscérale (DMV). La survie après TH est de 78 et 73 % à un et trois ans. La principale cause de décès après TH est le sepsis, la mort cérébrale et la DMV.

**Mots clés** Hépatite fulminante · Transplantation hépatique en urgence · Critères de transplantation · Complications neurologiques · Défaillance multiviscérale · Résultats

**Abstract** The main indications of liver transplantation on emergency are fulminant hepatitis (FH) and the non-function of the graft (primary or secondary) or early allograft dysfunction. Patients with FH must be referred to specialized centers that have access to liver transplantation. The King's College Hospital (KCH) criteria remain the most widely used prognostic criteria of acute liver failure or FH worldwide. These criteria are essentially used in France and are probably less efficient. The most frequent cause worldwide is paracetamol, however, liver failure can be at the head of a multiorgan failure. After transplantation, the 1 and 3 years

survival rate were 78 and 73%, respectively. The main causes of death following liver transplantation are sepsis, multiorgan failure, and cerebral death.

**Keywords** Acute liver failure · Liver transplantation on emergency · Transplantation criteria · Neurologic complications · Multiorgan failure · Outcome

## Introduction

La transplantation hépatique (TH) en urgence, communément appelée transplantation en superurgence (SU), s'adresse aux patients dont le pronostic à très court terme est engagé. Cette inscription en SU leur confère une priorité nationale absolue sur tous les autres patients inscrits sur liste et nécessite l'accord préalable d'un membre indépendant du collège des experts hépatiques.

Les patients ayant accès à une TH en SU sont ceux ayant une hépatite fulminante (HF) ou subfulminante (patients non cirrhotiques) et les patients présentant une non-fonction du greffon, dans les huit jours suivant la TH précédente. Ils se différencient des patients qui ont une cirrhose par la rapidité d'évolution de la maladie (quelques jours), la cause de l'hépatite et surtout la réponse de l'organisme à l'agent étiologique, les complications associées et le pronostic.

L'accès à la greffe aux patients présentant une cirrhose grave, décompensée (*acute on chronic liver failure*), a été facilité et surtout accéléré depuis l'utilisation de « nouveaux » critères d'attribution de greffon. Ces critères sont fondés sur le score MELD (Model of End-Stage Liver Disease). Ce score (allant de 6 à 40) permet ainsi d'identifier les malades cirrhotiques les plus à risque de décès en liste d'attente. Il comprend principalement trois paramètres : l'INR, la créatinine et la bilirubine. Ainsi, plus les patients sont graves, plus le MELD sera élevé et plus ces patients seront transplantés rapidement (une liste commune, nationale, gérée par l'Agence de la biomédecine [ABM] et classée en fonction du score MELD). Afin de ne pas désavantager les

P. Ichai (✉)

Unité de réanimation et de transplantation hépatique,  
AP-HP, hôpital Paul-Brousse, centre hépatobiliaire,  
F-94800 Villejuif, France  
e-mail : philippe.ichai@aphp.fr

Inserm, unité 1193, université Paris-Saclay,  
F-94800 Villejuif, France

Université Paris-Sud, UMR-S 1193, université Paris-Saclay,  
F-94800 Villejuif, France

patients souffrant de carcinome hépatocellulaire (CHC) avec une fonction hépatique peu altérée ou les patients présentant une maladie métabolique, des « points » supplémentaires leur sont attribués. Enfin, il existe un système de priorisation, accordé par un groupe d'experts, lorsque le score MELD ne reflète pas la gravité du patient (encéphalopathie chronique, ascite réfractaire, hypertension portale importante).

En France, 120 à 130 patients sont inscrits avec une procédure de « superurgence » pour une transplantation (HF, retransplantation pour non-fonction du greffon, adulte et pédiatrique). Cela représente environ 10 % de l'ensemble des TH en France par an [1]. Les transplantations hépatiques pour HF (adulte) représentent 40 à 50 patients par an ; les retransplantations pour non-fonction du greffon, 40 à 43 patients par an, et les TH pédiatriques, 30 à 40 par an. Les objectifs de la prise en charge sont d'évaluer la sévérité de l'insuffisance hépatique sévère à un stade précoce, déterminer la cause, d'initier un traitement spécifique (s'il en existe un), de prévenir les facteurs aggravants, poser l'indication de TH en cas d'évolution défavorable. En cas d'hépatite aiguë sévère, il est important d'adresser les patients vers un centre spécialisé.

## Définitions

Les termes d'hépatite aiguë, d'hépatite aiguë sévère, d'hépatite fulminante ou subfulminante traduisent un état de gravité dans lequel se trouve le patient. Ils traduisent également un pronostic différent. L'hépatite aiguë sévère est définie par la diminution du TP inférieur à 50 % ou une augmentation de l'INR, supérieure à 1,5. La survenue d'une encéphalopathie hépatique (EH) définit l'hépatite fulminante ou subfulminante. L'hépatite sévère est de meilleur pronostic que l'hépatite fulminante ou subfulminante, mais il s'agit d'une notion dynamique. En fonction du délai entre le début de l'ictère (I) et l'apparition d'une EH, on distingue les hépatites fulminantes (délai : I-E < 15 jours) et les hépatites subfulminantes (délai : I-EH compris entre 15 jours et 3 mois) [2]. Les Anglo-Saxons utilisent les termes de « *acute liver injury* (ALI), *hyperacute* (hyperALF), *acute* (ALF) et *subacute liver failure* (subALF) ». ALI est défini par un INR supérieur à 1,5 sans EH. HyperALF, ALF et subALF sont définis par un délai I-EH entre 0 et 7 jours, 1 et 4 semaines et 4 et 12 semaines respectivement. Le pronostic des *hyperacute* serait meilleur que ceux des *acute* et *subacute* [3]. L'EH est classée en plusieurs grades selon la classification de Trey et Davidson : ralentissement idéomoteur (grade 1), *flapping* (grade 2), confusion (grade 3) et coma (grade 4). Le degré de coma est classé en quatre stades :

- stade 1 : réactif à la stimulation vocale ;
- stade 2 : absence de réactivité aux stimulus vocaux, mais réactions adaptées aux stimulus nociceptifs ;

- stade 3 : absence de réactions aux stimulus vocaux et réponse non adaptée aux stimulus nociceptifs ;
- stade 4 : mort encéphalique [4].

En dehors de rares exceptions (maladie de Wilson par exemple), les HF surviennent sur foie sain sans maladie chronique hépatique.

## Transplantation hépatique pour hépatite fulminante

Cela représente une cause fréquente de TH en urgence. Trouver rapidement la cause de l'hépatite et instaurer en urgence un traitement spécifique augmentent les chances d'enrayer l'évolution péjorative de l'hépatite. Le contexte clinique, l'interrogatoire du patient ou de sa famille, l'examen physique, les principaux résultats biologiques sont des éléments importants d'orientation. À l'admission, les virus les plus fréquents et les principaux médicaments hépatotoxiques doivent être systématiquement recherchés et une maladie chronique du foie éliminée (par la clinique, à l'échographie ou à l'histologie en cas de doute). Cela doit se faire dans un laps de temps relativement court, justifiant une organisation et une logistique spécialisées (Tableau 1). Tous les médicaments hépatotoxiques doivent être arrêtés. Aucun médicament sédatif ne doit être administré.

### Causes des hépatites (Tableau 2)

En France, les virus (en particulier les virus A et B), les médicaments et les toxiques sont les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë sévère ou fulminante [5,6]. Le paracétamol est actuellement la cause la plus fréquente d'hépatite aiguë et fulminante et prend la première place devant les virus [7]. Les HF au paracétamol sont dues soit à une intoxication volontaire, soit à une automédication, à des doses thérapeutiques (3 à 4 g/j), durant plusieurs jours. Le jeûne et la consommation d'alcool potentialisent les effets délétères du paracétamol en diminuant le stock de glutathion. Le virus E est la cause la plus fréquente d'HF en Inde et au Bangladesh. Dans les pays occidentaux, il reste encore une cause peu fréquente, mais à rechercher systématiquement [8].

Malgré une recherche étiologique exhaustive, les hépatites d'origine indéterminée restent fréquentes. Elles représentent entre 12 et 42 % selon les séries et les pays.

Les causes rares sont regroupées le plus souvent dans la littérature médicale sous le nom de « autres causes ». Ce sont les virus rares : les herpèsvirus HSV1 ou 2, le virus de l'hépatite E (VHE), le parvovirus B19, le virus de la varicelle et du zona (VVZ), les hépatites auto-immunes, l'hépatite hypoxique, « le coup de chaleur », la stéatose hépatique aiguë gravidique, le HELLP syndrome, la maladie de Wilson se

<b>Tableau 1</b> Bilan étiologique de 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> intention
<b>BILAN DE 1<sup>RE</sup> INTENTION</b>
<b>Virus</b>
IgM VHA
IgM HBc, AgHBs
<b>Médicaments ou toxiques</b>
Dosage sanguin et urinaire des principaux toxiques
Paracétamolémie
Amphétamines
Cocaïne
Autres, si orientation à l'interrogatoire
<b>Échographie hépatique</b>
Hépatopathie chronique sous-jacente
Veine hépatique
Numération formule sanguine plus plaquettes
Électrocardiogramme, échocardiographie
<b>BILAN DE 2<sup>E</sup> INTENTION</b>
<b>Virus rares</b>
IgM VHE, PCR VHE
IgM HSV1 et 2, PCR HSV1 et 2
IgM VZV, PCR VZV
PCR parvovirus B19 (foie <sup>a</sup> et sang)
<b>Maladie auto-immune</b>
Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgM)
Anticorps anti-tissus
Anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM1
<b>Métabolisme du cuivre<sup>a</sup></b>
Cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine
Détermination génétique du gène <i>ATP7B</i>
<b>Biopsie hépatique par voie transjugulaire</b>
<sup>a</sup> Fonction du contexte clinique.

révéland selon un mode fulminant, le syndrome de Budd-Chiari dans sa forme aiguë, les infiltrations hépatiques néoplasiques (métastases hépatiques, leucémies, lymphomes). L'incidence de ces « autres causes » varie de 11 à 23 % en fonction des séries.

### Pronostic et critères de transplantation

Le pronostic spontané des HF est important à déterminer rapidement afin de différencier les patients qui vont s'améliorer et donc guérir de leur hépatite de ceux qui vont inexorablement s'aggraver et donc devoir être transplantés. Ces facteurs pronostiques doivent être suffisamment sensibles et spécifiques afin de ne pas porter l'indication de TH chez un patient qui va guérir spontanément. Inversement, si la transplantation est retardée, l'état du patient risque de s'aggraver au détriment d'un moins bon résultat.

De nombreux facteurs pronostiques ont été proposés (âge, cause de l'hépatite, degré d'EH à l'admission, taux de pro-

thrombine, facteur V, INR, créatininémie, lactates, ammoniémie artérielle, phosphatémie, etc.) [9–13]. Les facteurs pronostiques les plus utilisés dans le monde sont les critères du King's College Hospital (KCH) (Tableau 3) [2,14–17]. Les critères de Clichy-Villejuif sont essentiellement utilisés en France et dans le nord de l'Europe. Ils associent la présence d'une confusion ou d'un coma (EH de grade 3 ou 4) et un facteur V inférieur à 30 % chez les patients âgés de plus de 30 ans ou inférieur à 20 % chez ceux de moins de 30 ans. Les critères du KCH diffèrent selon la cause de l'hépatite. Les critères de transplantation pour les hépatites au paracétamol sont : 1) pH inférieur à 7,3 ou 2) créatinine supérieure à 300 µmol/l plus INR supérieur à 6,5 plus EH supérieure ou égale au grade 3. Un taux de lactates artériels supérieur à 3 mmol/l (après réanimation) doit faire discuter la transplantation. Pour les hépatites non liées au paracétamol, les critères sont les suivants : 1) INR supérieur à 6,5 ou 2) au moins trois des critères suivants : étiologie de mauvais pronostic (hépatite non A, non B, hépatite médicamenteuse), INR supérieur à 3,5, bilirubine supérieur à 300 µmol/l, âge inférieur à dix ans ou supérieur à 40 ans, délai ictère–encéphalopathie supérieur à sept jours.

D'autres critères spécifiques ont été étudiés, en particulier chez les patients présentant une HF due aux champignons (amanite phalloïde). Ces critères tiennent compte de l'intervalle de temps entre l'ingestion des champignons et la survenue de la diarrhée, du TP, de la fonction rénale [18,19]. Ces critères étaient plus performants que ceux du KCH. L'EH survenait tardivement et n'était pas requise pour poser l'indication de TH.

Les critères de Clichy-Villejuif sont probablement insuffisants. Les critères du KCH semblent supérieurs à ceux de Clichy-Villejuif pour le paracétamol. Pour les HF non liées au paracétamol, d'autres variables doivent probablement être prises en compte (bilirubine, âge, clairance de la créatinine), mais cela doit être validé [7].

### Modalités d'inscription sur la liste d'attente de superurgence

Lorsque le patient présente les critères de transplantation, il est inscrit sur la liste d'attente nationale en SU. Cette inscription est informatisée et se fait sur un logiciel géré par l'ABM (Cristal<sup>®</sup>). Les critères de transplantation sont renseignés, ainsi que la cause de l'hépatite (si elle est connue), le groupe sanguin et les principales sérologies virales (HBV, HCV, CMV, EBV, VIH). Un résumé de l'histoire clinique du patient accompagne la demande. Celle-ci est adressée à un expert qui donne son accord ou non à cette inscription. Si l'indication est « limite » ou nécessite d'autres renseignements, l'expert peut contacter l'équipe demandeuse via l'ABM. Le délai d'attente moyen entre l'inscription en SU et la proposition d'un greffon est en France de 7,5 heures

<b>Tableau 2</b> Principaux éléments d'orientation des causes peu fréquentes d'hépatite fulminante	
<b>Causes peu fréquentes</b>	
<b>Virus</b>	
Hépatite E (HEV)	IgM HEV, PCR HEV ++
Herpès (HSV1 et 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Habituellement, patient immunodéprimé, fièvre, leucopénie, lésions cutanées ou génitales, cytolysse ++. Mais le plus souvent, tableau incomplet</li> <li>• IgM HSV1+2, PCR HSV1 ++, PCR HSV2 ++, virémie</li> </ul>
Varicelle et zona (VZV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient habituellement immunodéprimé, grossesse, douleurs abdominales ou dorsales +, fièvre et frissons, lésions cutanées d'herpès, cytolysse ++. Mais signes inconstants ou dissociés.</li> <li>• IgM VZV, PCR VZV ++, virémie</li> </ul>
HHV6	PCR HHV6, sang + foie
EBV	PCR EBV
Dengue	IgM virus de la dengue
Parvovirus B19	PCR parvovirus B19 sang + foie
<b>Hépatite auto-immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme jeune (le plus souvent), antécédents de maladie auto-immune</li> <li>• Gammaglobuline (&gt; 20 g/l), anticorps anti-tissus (FAN, anti-muscles lisses, anti-LKM1) +, infiltration plasmocytaire à l'histologie</li> </ul>
<b>Hépatite hypoxique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque, circulatoire et/ou pulmonaire. Trouble du rythme paroxystique</li> <li>• Transaminases (AST &gt;&gt;ALT), insuffisance rénale souvent associée</li> </ul>
<b>Coup de chaleur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre &gt; 40,5 °C, troubles digestifs, convulsion, coma. Dysfonction cardiaque, respiratoire, musculaire et rénale (rhabdomyolyse)</li> <li>• Prise de champignons, diarrhée ++, insuffisance rénale fonctionnelle</li> </ul>
<b>Intoxication au champignon (contenant amatoxine)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme jeune, antécédents médicaux, anémie hémolytique à Coombs négatif, faible activité des transaminases, présence d'un anneau de Kayser-Fleischer</li> <li>• Cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine, examen ophtalmique à la lumière à fentes, détermination génétique du gène <i>ATP7B</i></li> </ul>
<b>Maladie de Wilson</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme jeune, antécédents médicaux, anémie hémolytique à Coombs négatif, faible activité des transaminases, présence d'un anneau de Kayser-Fleischer</li> <li>• Cuprémie, cuprurie, céruléoplasmine, examen ophtalmique à la lumière à fentes, détermination génétique du gène <i>ATP7B</i></li> </ul>
<b>Budd-Chiari aigu</b>	Écho-doppler hépatique (thrombose des 3 veines hépatiques), ascite
<b>HELLP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multipare, âge &gt; 30 ans, 27–32 SA, douleurs épigastriques, prééclampsie (non constant), syndrome hémorragique</li> <li>• Thrombopénie, hémolyse, CIVD, insuffisance rénale</li> </ul>
<b>Stéatose hépatique aiguë gravidique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primipare, prééclampsie, nausée ± vomissement, ictère, amaigrissement, coma</li> <li>• CIVD</li> </ul>
<b>Infiltration néoplasique</b>	Pancytopenie, infiltration néoplasique à l'histologie

(extrêmes : 1,1–23,4). Ce délai d'attente varie selon le groupe sanguin. Il est de 4,5 heures (0,4–17,1) pour un greffon de groupe A (pour un receveur de groupe A) et de 11,2 heures (1,7–25,6) pour un greffon de groupe O (pour un receveur de groupe O) [7].

#### Traitement de la cause des hépatites fulminantes (Tableau 4)

Le traitement étiologique de l'HF, s'il en existe un, doit être débuté précocement. Cela implique donc un diagnostic étiologique rapide. En cas d'hépatite aiguë au paracétamol, la N-acétylcystéine (NAC) doit être débutée rapidement. Il est important en cas d'intoxication médicamenteuse, et ce quelle que soit sa nature, de doser la paracétamolémie de

manière systématique, afin de ne pas méconnaître une co-intoxication. Pour les autres causes d'hépatite aiguë sévère, le traitement spécifique doit être initié en milieu spécialisé, où l'indication de transplantation pourra être portée rapidement et de manière appropriée.

#### Traitement spécifique non étiologique

##### *N-acétylcystéine*

Elle a aussi un intérêt chez les patients présentant une HF, non liée au paracétamol. Elle agirait comme antioxydant et agent immunologique. Dans une étude contrôlée, la NAC a montré qu'elle améliorerait la survie spontanée des patients présentant une EH de grades 1 et 2. Cependant, il s'agissait

**Tableau 3** Critères de transplantation hépatique

<b>Critères de Clichy-Beaujon</b>
Confusion ou coma (encéphalopathie hépatique [EH] de grade 3 ou 4) et :
Facteur V < 20 %, si âge < 30 ans ou
Facteur V < 30 %, si âge > 30 ans
<b>Critères du King's College (KCH)</b>
• Hépatite fulminante au paracétamol
pH artériel < 7,3 après remplissage ou les critères suivants :
EH > grade 3
Créatinine > 300 µmol/l
INR > 6,5
• Hépatite fulminante non liée au paracétamol
INR > 6,5 ou
Trois des critères suivants :
Étiologie de mauvais pronostic : hépatite non A, non B, hépatite médicamenteuse
Âge < 10 ans ou > 40 ans
Délai ictère-encéphalopathie > 7 jours
Bilirubine > 300 µmol/l
INR > 3,5
<b>Critères pour intoxication aux champignons (amanite phalloïde)</b>
• Critères pronostiques de Ganzert (valeur prédictive > critères du KCH)
TP < 25 % et créatinine > 106 µmol/l de j3 à j10 après ingestion (survenue tardive de l'EH)
• Critères pronostiques « d'Escudé » (valeur prédictive > critères du KCH)
Délai diarrhée et ingestion < 8 h
TP < 10 % (INR > 6), j4 et j4 après ingestion
L'EH n'est pas obligatoire afin de décider de la TH

d'un sous-groupe de patients, et non pas de l'ensemble de la population de patients étudiée (tous les grades d'EH). Ainsi, tous les patients présentant une HF, liée ou non au paracétamol, doivent être traités par NAC [20,21]. Un autre argument plaçant pour le traitement par NAC, chez tous les patients, est la prise fréquemment associée de paracétamol durant le début de la maladie hépatique.

### Supports hépatiques (dialyse à l'albumine)

Le système MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) [Gambro™, Lund, Sweden] est une dialyse à l'albumine, dont le principe est d'éliminer les substances toxiques liées à l'albumine qui s'accumule dans le sang des patients présentant une HF. C'est un des supports artificiels hépatiques les plus utilisés actuellement [22].

Une étude prospective, contrôlée, randomisée multicentrique (étude FULMAR), incluant 102 patients présentant

**Tableau 4** Traitement spécifique de la cause des hépatites fulminantes

Étiologie de l'hépatite	Traitement
Paracétamol	N-acétylcystéine : 150 mg/kg en i.v. en 30–45 min dans 250 cc de G5 %, puis 50 mg/kg en 4 h dans 500 cc de G5 %, puis 100 mg/kg dans 1 l de G5 % en 16 h. Dernière dose à renouveler toutes les 24 h jusqu'à amélioration de la fonction hépatique
Virus B	• Utilisation des analogues de nucléosides controversée en cas de primo-injection • En cas de réactivation virale B : entecavir
Herpès	Acyclovir : 10 mg/kg × 3 par jour, i.v.
Varicelle-Zona	Peut être efficace si débuté très précocement (absence d'insuffisance hépatique sévère ou d'encéphalopathie). Sinon, peu efficace...
Auto-immune	Si insuffisance hépatique modérée : prednisolone 1 mg/kg par jour, efficacité rapportée Si insuffisance hépatique sévère, présence d'une encéphalopathie hépatique, efficacité controversée
Hypoxique	Oxygénothérapie, maintien d'un bon état hémodynamique, inotrope et vasopresseur (dobutamine, adrénaline, noradrénaline) Correction de trouble du rythme
Leptospirose	Traitement antibiotique : amoxicilline, céphalosporine ou cycline Vaccination ciblée (égoutiers, éboueurs)
Wilson aigu	Pas de traitement efficace au stade fulminant Si forme peu sévère ou modérément sévère : D-pénicillamine
Pathologie néoplasique	Chimiothérapie d'urgence (fonction de la nature du cancer)

une HF et des critères de TH en urgence, n'a pas montré d'amélioration significative de la survie, à six mois, chez les patients traités par MARS® + traitement standard versus traitement standard seul (84,9 versus 75,5 %) [23]. Cependant, une augmentation non significative était observée dans le sous-groupe de patients présentant une HF au paracétamol (survie à six mois : 85 % chez les patients traités par MARS® versus 68,4 % chez les patients recevant un traitement standard). La principale limite de cette étude était le bref délai entre la randomisation des patients et la transplantation (inférieur à 16 heures), réduisant le nombre de séances de MARS® entre les deux. En effet, le nombre médian de sessions était de 1 (0–7 ; 25<sup>e</sup>–75<sup>e</sup> percentiles : 1–3).

### ***Échanges plasmatiques à haut débit***

Au cours des HF, l'accumulation de toxines et la diminution de la capacité de synthèse des facteurs de la coagulation, du complément et de lipoprotéines pourraient intervenir dans la survenue d'une défaillance multiviscérale (DMV). Par ailleurs, la présence d'un SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) accélère l'apparition ou la progression d'une EH, d'une DMV et augmente la mortalité. Ainsi, l'objectif, au cours de la prise en charge des HF, est d'éviter ou de limiter l'apparition d'une DMV jusqu'à ce que le foie régénère ou jusqu'à la TH [24].

Récemment, une étude contrôlée, randomisée, incluant 182 patients, a montré que les échanges plasmatiques à haut débit augmentaient la survie sans transplantation en diminuant probablement l'activation immune et en améliorant la DMV [25]. Cependant, cette étude comporte plusieurs limites (longue période d'inclusion des patients, « timing » des échanges plasmatiques, etc.).

### **Traitements non spécifiques (traitement des complications des hépatites fulminantes)**

#### ***Complications métaboliques***

Au cours des HF, il y a une rupture de l'équilibre entre la glycolyse, la diminution de la capacité de stockage du glycogène, et la diminution de la capacité de la gluconéogenèse. Cette difficulté, voire l'impossibilité, à pouvoir gérer cette réserve de sucre, peut entraîner un risque d'hypoglycémie pouvant passer inaperçue en cas d'EH évoluée (grades 3 et 4). Cela implique donc une surveillance rapprochée de la glycémie. La survenue d'une hypoglycémie, non rapidement corrigée, peut aggraver l'état neurologique dû à l'insuffisance hépatique. D'autres troubles électrolytiques peuvent se rencontrer en cas d'insuffisance hépatique sévère : hypophosphatémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypokaliémie et/ou hypocalcémie, qui doivent être systématiquement recherchés et corrigés.

#### ***Complications neurologiques***

Elles sont dues à une EH qui s'aggrave et/ou à l'apparition d'un œdème cérébral. La cause de cet œdème cérébral n'est pas complètement élucidée. La principale hypothèse est « l'hypothèse glutamine » [26–29]. L'ammoniaque est détoxifiée dans les astrocytes en glutamine qui exerce un effet osmotique au niveau des astrocytes, entraînant un gonflement des cellules astrocytaires, et au final, un gonflement du parenchyme cérébral, sans augmentation du volume du LCR. Jusqu'à récemment, l'œdème cérébral et ses conséquences (hypertension intracrânienne [HTIC]) représentaient la première cause de mortalité. Le risque de complica-

tion hémorragique lors de la mise en place d'un capteur de pression intracrânienne (PIC) est majoré en raison des troubles importants de l'hémostase chez ces patients. Il est probablement plus faible lorsque le capteur est placé en épidual qu'en sous-dural ou en intraparenchymateux. La transfusion de plaquettes, de plasma, de cryoprécipités ou de facteur V recombiné diminue ce risque mais ne le supprime pas [30]. Ce risque est estimé entre 7 et 10 %. La pression de perfusion cérébrale (PPC) [pression intracrânienne – pression artérielle moyenne (PAM)], nécessaire afin de maintenir un débit tissulaire suffisant, doit être supérieure à 60–80 mmHg [31]. Cet objectif peut être atteint en diminuant la PIC (par osmothérapie : sérum salé hypertonique ou mannitol) et/ou en augmentant la PAM (noradrénaline) [30,32,33]. En France, le monitoring de la PIC invasive a été abandonné par l'ensemble des équipes.

Le scanner cérébral permet de voir la présence ou non d'un œdème cérébral, des signes d'engagement, un saignement, mais ne constitue pas un bon moyen de monitoring. De plus, il n'y a pas de parallélisme entre la présence d'œdème cérébral vu au scanner et l'importance de l'HTIC. Plusieurs études ont montré l'intérêt du doppler transcrânien chez les patients souffrant d'HF. Il permet d'apprécier la PPC (et non pas la PIC) par la mesure de la vélocité du débit sanguin cérébral (diastolique et systolique) et l'index de pulsatilité [34,35]. Le traitement de l'œdème cérébral est d'abord préventif : position de la tête à 30°, correction d'une hyponatrémie pouvant aggraver l'œdème, maintien d'une natrémie entre 145 et 150 mmol/l, recherche d'une infection, traitement de la fièvre, pas d'aspiration trachéale systématique. En cas de survenue d'une HTIC, les thérapeutiques les plus utilisées en première intention sont le mannitol et/ou le sérum salé hypertonique [36]. L'effet bénéfique de l'hypothermie modérée (32–33 °C) sur l'HTIC au cours des HF avait été suggéré dans quelques études, sur un petit nombre de patients [37]. Récemment, une étude rétrospective, comparant 97 patients (avec une encéphalopathie de grades 3–4) traités par hypothermie + traitement standard à 1 135 patients traités par le protocole standard (normothermie), montrait que l'hypothermie n'avait pas d'impact sur la survie globale sans transplantation à 21 jours [38]. Cela était vrai aussi bien chez les patients présentant une HF au paracétamol que chez ceux présentant une HF non liée au paracétamol. Cependant, l'hypothermie, chez les patients, âgés de moins de 25 ans et présentant une HF au paracétamol, pourrait avoir un impact positif sur la survie, alors qu'elle aggraverait ceux âgés de plus de 64 ans. De nouvelles études prospectives sont nécessaires afin de conclure sur l'utilité de l'hypothermie.

#### ***Complications rénales***

L'atteinte rénale au cours des HF est fréquente et multifactorielle et peut être due à une tubulopathie aiguë dans le cadre

de la DMV ou à une néphrotoxicité médicamenteuse [39]. Ces mécanismes peuvent également être intriqués les uns avec les autres. Au cours des HF au paracétamol, l'atteinte rénale est plus fréquente que pour les autres étiologies (70 versus 30 %). Elle est secondaire à une toxicité rénale directe du paracétamol. Le pronostic est habituellement bon, l'insuffisance rénale étant réversible après guérison de l'hépatite ou après transplantation. Ainsi, tout médicament potentiellement néphrotoxique doit être interrompu, et la volémie efficace doit être optimale. L'objectif est d'assurer une perfusion rénale satisfaisante, au besoin à l'aide de vasopresseurs, au mieux la noradrénaline. Si une épuration extrarénale est indiquée (insuffisance rénale, hyperkaliémie, anurie, etc.), les techniques continues sont souvent préférées à l'hémodialyse séquentielle, en raison d'une hypothétique meilleure tolérance hémodynamique, les variations pouvant aggraver un œdème cérébral [40,41].

### Complications cardiovasculaires

Le profil hyperkinétique, observé chez les patients souffrant d'HF, est dû à une libération importante de cytokines, avec comme conséquence une vasodilatation artériolaire splanchnique et systémique. Afin de maintenir une PPC et rénale satisfaisante, le maintien d'une PAM supérieure à 70–75 mmHg est primordiale, en administrant si nécessaire de la noradrénaline. En cas d'inefficacité de la noradrénaline, la vasopressine (non disponible en France) ou son analogue (terlipressine) peuvent être utilisés. Cependant, une étude a montré le risque d'augmentation de la PIC avec la vasopressine [42]. De plus, l'association fréquente d'une insuffisance surrénalienne au cours des HF peut également participer à l'instabilité hémodynamique [43].

Au cours des HF, la troponine cardiaque est fréquemment élevée. Cette élévation serait plus la conséquence de la DMV que d'une atteinte myocardique proprement dite.

### Complications infectieuses

La survenue d'infections au cours des insuffisances hépatiques aiguës graves est fréquente. Celle-ci est due à un dysfonctionnement du système immunitaire affectant la synthèse du complément, les monocytes et les neutrophiles. Ainsi, les capacités d'opsonisation et de chimiotactisme sont altérées, de même que l'adhésion des neutrophiles et de la phagocytose. Les cellules de Küppfer sont également touchées au cours des HF, ne jouant plus leur rôle de filtre bactérien.

Durant les 15 premiers jours de la maladie, les infections à bacilles à Gram négatif sont les plus fréquentes, puis ce sont les infections à cocci à Gram positif. Tous les sites peuvent être concernés : les poumons, les urines, le sang, le système nerveux central. Il a été montré que l'infection

ou la présence d'un SIRS pouvait être responsable de la progression de l'EH, d'où l'importance de la prévenir [44]. L'insuffisance hépatique est un facteur de risque d'infections fongiques. Parmi elles, les infections à *Candida albicans* et non *albicans*) et à *Aspergillus spp.* sont les plus fréquentes.

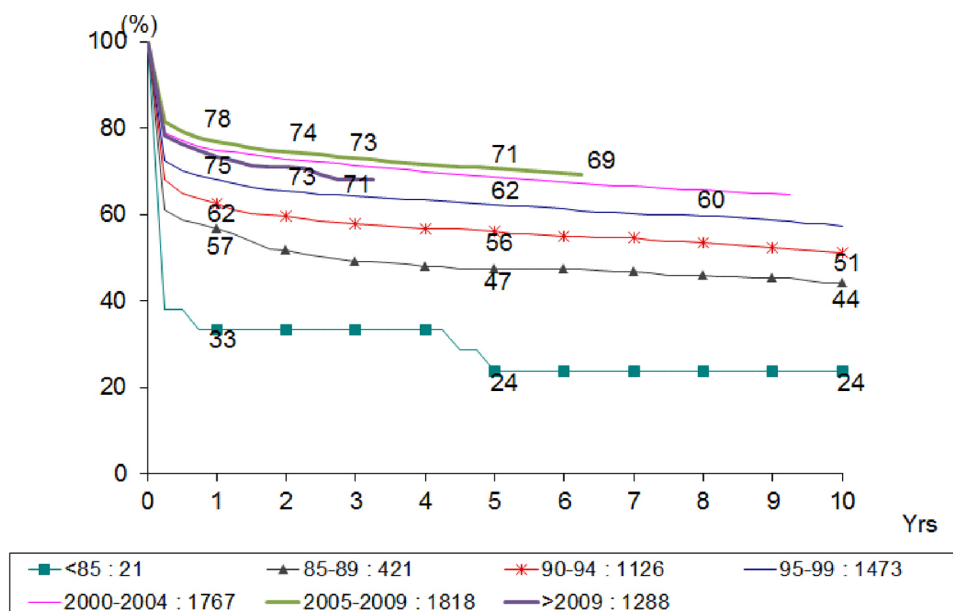
### Complications pulmonaires

Ce sont les pneumopathies, les œdèmes pulmonaires hémodynamiques ou lésionnels. La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) n'est pas exceptionnelle au cours des HF (30 %) [45]. Cela peut constituer une contre-indication à la transplantation. Le traitement du SDRA s'appuie sur les recommandations actuelles, en sachant que le risque de majorer la PIC en décubitus ventral est possible, même si cela n'a pas été démontré.

### Transplantation hépatique (Fig. 1)

C'est le traitement de référence des HF [46]. En Europe, la survie à un an après TH est de 78 % [47]. En France, elle est de 81,3 % [78,7–83,6] sur la période 1993–2013 (ABM) [48]. Cette survie est en augmentation, comparée aux périodes antérieures, alors que les malades inscrits sur liste sont plus graves. Cette amélioration est probablement multifactorielle : hospitalisation plus précoce en service spécialisé, amélioration de la prise en charge, développement de nouveaux systèmes et de nouvelles techniques de suppléance hépatique [17]. Les résultats sont moins bons que ceux des patients transplantés pour maladie chronique du foie (83 et 72 % respectivement à un an et cinq ans). Cela s'explique en grande partie par la gravité de l'état clinique des patients avant transplantation et aux différentes complications pouvant survenir même après transplantation (en particulier l'œdème cérébral et le sepsis). En effet, la présence de troubles neurologiques graves au moment de la TH (coma profond avec ou sans signes d'HTIC), d'une insuffisance rénale nécessitant une épuration extrarénale ou non et/ou la nécessité d'une ventilation mécanique expliquent certainement ces moins bons résultats et que cette mortalité survienne essentiellement durant les trois premiers mois après transplantation.

La TH auxiliaire est une alternative à la TH de foie total. Cette technique chirurgicale consiste à réaliser une hépatectomie droite (le plus souvent chez l'adulte) ou gauche et de laisser en place une partie du foie natif (droit ou gauche). Le principe de cette technique repose sur le fait que le foie natif des patients présentant une HF est susceptible de régénérer ; le greffon est là temporairement. Lorsque le foie natif a retrouvé sa fonction normale, le greffon est retiré ou le plus



**Fig. 1** Survie des patients en Europe après transplantation hépatique pour hépatite fulminante, en fonction des années (données European Liver Transplant Registry 2013) [47]

souvent, l'immunosuppression est stoppée afin de provoquer une atrophie.

À partir du registre européen de transplantation hépatique (ELTR), la survie actuarielle des patients ayant une transplantation auxiliaire, à un an, trois ans et cinq ans était de 52, 49 et 49 %. Cette survie était significativement plus faible, comparée aux patients ayant eu une transplantation orthotopie foie total (respectivement : 69, 65 et 63 %) [47]. Ainsi, cette méthode doit être réservée aux patients à haut potentiel de régénération hépatique (par exemple hépatite virale A) avec un faible grade d'EH ou un coma peu profond [49–52].

### Transplantation hépatique en urgence pour non-fonction du greffon

Les retransplantations précoces représentent un tiers des SU et les défaillances hépatiques aiguës deux tiers des SU (adulte et pédiatrique) sur la période de six ans 2009–2014 en France (données de l'ABM, bilan du collège des experts foie).

La cause de cette non-fonction du greffon (absence de reprise de la fonction hépatique) peut être primaire (absence de cause apparente retrouvée) ou secondaire (causes vasculaires : thrombose de l'artère hépatique ou portale, greffons marginaux, *small for size*, cause immunologique).

La prise en charge de ces patients est superposable à ceux présentant une HF. La décision de retransplantation hépatique pour dysfonction et le timing peuvent être difficiles. Les complications sont globalement les mêmes.

### Conclusion

Les deux indications de TH en SU nationale sont les HF et les non-fonctions du greffon. Le système d'inscription en SU donne un accès rapide à la greffe à ces patients. Les critères de transplantation les plus utilisés sont les critères de KCH (paracétamol et non paracétamol) et ceux de Clichy-Villejuif, en sachant que ces derniers sont probablement insuffisants. Le risque, en cas d'insuffisance hépatique aiguë fulminante, est la survenue d'une DMV qu'il faut gérer en attendant la transplantation.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al (2003) Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 9:1231–43
- Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al (1986) Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6:648–51
- O'Grady JG, Williams R (1993) Classification of acute liver failure. *Lancet* 342:743
- Trey C, Davidson C (1970) In: HP, FS (eds) *Progress in liver diseases: the management of fulminant hepatic failure*. Grune and Stratton, Heinemann, New York, London, pp 282–98
- Ichai P, Samuel D (2008) Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* 14:S67–S79
- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al (2008) Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 47:1401–15



7. Ichai P, Legeai C, Francoz C, et al (2015) Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 21:512–23
8. Bernal W, Wendon J (2013) Acute liver failure. *N Engl J Med* 369:2525–34
9. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al (2002) Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 137:947–54
10. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al (2007) Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 46:1844–52
11. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J (2002) Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 359:558–63
12. Schmidt LE, Dalhoff K (2002) Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 36:659–65
13. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al (2003) Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 75:2007–14
14. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J (2010) Acute liver failure. *Lancet* 376:190–201
15. Williams R, Wendon J (1994) Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 20:S5–10S
16. Abu-Hilal M, Hemandas AK, McPhail M, et al (2010) A comparative analysis of safety and efficacy of different methods of tube placement for enteral feeding following major pancreatic resection. A non-randomized study. *JOP* 11:8–13
17. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, et al (2009) Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 50:306–13
18. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, et al (2007) Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 46:466–73
19. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T (2005) Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 42:202–9
20. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 137:856–64, 864.e1
21. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al (1991) Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 303:1026–9
22. Stange J, Mitzner SR, Risler T, et al (1999) Molecular adsorbent recycling system (MARS®): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23:319–30
23. Saliba F, Camus C, Durand F, et al (2013) Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 159:522–31
24. Larsen FS, Ejlersen E, Hansen BA, et al (1995) Systemic vascular resistance during high-volume plasmapheresis in patients with fulminant hepatic failure: relationship with oxygen consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7:887–92
25. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al (2016) High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. *J Hepatol* 64:69–78
26. Blei AT (1991) Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 13:376–9
27. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al (1999) Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 29:648–53
28. Bhatia V, Singh R, Acharya SK (2006) Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut* 55:98–104
29. Donovan JP, Shaw BW Jr, Langnas AN, Sorrell MF (1992) Brain water and acute liver failure: the emerging role of intracranial pressure monitoring. *Hepatology* 16:267–8
30. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al (2005) Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 11:1581–9
31. Stravitz RT (2008) Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 134:1092–102
32. Aggarwal S, Obrist W, Yonas H, et al (2005) Cerebral hemodynamic and metabolic profiles in fulminant hepatic failure: relationship to outcome. *Liver Transpl* 11:1353–60
33. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J (2004) The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 39:464–70
34. Abdo A, Lopez O, Fernandez A, et al (2003) Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 35:1859–60
35. Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al (2008) Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 14:1048–57
36. Raghavan M, Marik PE (2006) Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 4:179–89
37. Jalan R, Olde-Damink SW, Deutz NE, et al (2004) Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 127:1338–46
38. Karvellas CJ, Todd-Stravitz R, Battenhouse H, et al (2015) Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 21:4–12
39. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J (2003) Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362:1819–27
40. Davenport A (2009) Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin Dial* 22:169–72
41. Polson J, Lee WM; American association for the study of liver disease (2005) *Hepatology* 41:1179–97
42. Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, et al (2004) Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 39:471–5
43. O’Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al (2007) Adrenal insufficiency in liver disease. What is the evidence? *J Hepatol* 47:418–23
44. Vaquero J, Polson J, Chung C, et al (2003) Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 125:755–64
45. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, et al (2014) Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 42:592–600
46. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al (1987) Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 107:337–41
47. <http://www.eltr.org> ELTR. 2013
48. <http://www.agence-biomedecine.fr>
49. Bismuth H, Azoulay D, Samuel D, et al (1996) Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fulminant hepatitis. The Paul-Brousse experience. *Ann Surg* 224:712–24
50. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, et al (1996) Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure — a multicenter European study. *Hepatology* 23:1119–27
51. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, et al (2001) Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg* 234:723–31
52. Boudjema K, Cherqui D, Jaek D, et al (1995) Auxiliary liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation* 59:218–23