

L'hépatite hypoxique : ce que le réanimateur doit savoir

Hypoxic Hepatitis: What Intensivist Needs to Know?

C. Mouliade · F. Dépret · B. Rosenbaum · V. Mallet

Reçu le 13 juin 2019 ; accepté le 21 août 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé L'hépatite hypoxique est secondaire à une inadéquation entre les besoins hépatiques en oxygène et les apports sanguins. Elle est caractérisée par une augmentation rapide et transitoire de l'activité des transaminases sériques, prédominant souvent sur l'aspartate aminotransférase, chez un patient avec une ou plusieurs comorbidité(s), en particulier cardiaque(s). Le diagnostic est clinicobiologique et ne nécessite pas, en général, d'examen d'imagerie ou d'anatomopathologie. La lésion histologique sous-jacente est une nécrose de la zone centrale du lobule hépatique. L'hépatite hypoxique est souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Les facteurs de risque sont les cardiopathies favorisant la congestion hépatique, les hypoxémies, les altérations de la microcirculation hépatique, telles qu'on les observe au cours de la cirrhose. La prise en charge repose sur la correction de l'événement aigu et la restauration d'une perfusion et d'une oxygénation hépatique appropriées. Le pronostic est sombre avec une mortalité proche de 50 % et dépend essentiellement du délai de prise en charge de l'événement causal. Il est classique d'observer un syndrome de cholestase après une hépatite hypoxique résolutive. La lésion sous-jacente, encore mal comprise, est probablement une ischémie des petites voies biliaires intrahépatiques qui peut conduire, parfois, à des cholangites sclérosantes secondaires. L'objectif de cet article est de fournir au réanimateur l'ensemble des outils lui permettant d'identifier les situations à risque d'hépatite hypoxique et d'en faire le diagnostic le plus précocement possible afin de mettre en œuvre les mesures nécessaires.

Mots clés Hépatite ischémique · Foie de choc · Hépatite hypoxique · Nécrose centrolobulaire · Hépatopathie congestive

Abstract Hypoxic hepatitis is characterized by a rapid and transient increase in serum transaminase levels. Patient with comorbidities are at risk, especially those with acute or chronic impairment of cardiac function. In general, the diagnosis is simple. The underlying hepatic lesion is centrilobular necrosis. Hypoxic hepatitis has a dismal prognosis with mortality rates reaching 50% in some series. Prognosis is closely related to the delay in improving hepatic blood flow and oxygenation. The purpose of this article is to provide the intensivists some tools to identify situations at risk of ischemic hepatitis and to make the diagnosis as early as possible in order to implement the necessary measures.

Keywords Hypoxic hepatitis · Shock liver · Ischemic hepatitis · Centrilobular necrosis · Congestive hepatitis

Introduction

L'hépatite hypoxique encore appelée « foie de choc » ou « hépatite ischémique » se définit par une augmentation rapide (24–48 heures) et transitoire (sept à dix jours) des activités aspartate aminotransférase (AST) ou alanine aminotransférase (ALT) sériques à un niveau supérieur à dix fois la limite supérieure de la normale dans un contexte d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou circulatoire aiguë [1]. Quelques sources anciennes [2] retiennent une augmentation des AST ou des ALT supérieure à 20 fois la normale, mais cette définition est moins pertinente et moins sensible, car elle exclut certaines formes d'hépatites ischémiques. Cependant, il n'existe pas de consensus sur le niveau d'élévation des transaminases pour poser ce diagnostic. Cette augmentation va de 2,5 fois la limite supérieure de la normale à parfois supérieure à 1 000 UI [3].

La première description de l'hépatite hypoxique a été réalisée en 1901 sur une série autopsique de 1 190 patients

C. Mouliade (✉) · B. Rosenbaum · V. Mallet (✉)
Service d'hépatologie, centre hospitalier Cochin,
hôpital Cochin, Port-Royal, 27 rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75014 Paris, France
e-mail : charlotte.mouliade@gmail.com, vincent.mallet@aphp.fr

F. Dépret
Département d'anesthésie-réanimation,
centre de traitement des brûlés, hôpitaux universitaires,
hôpital Saint-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal (AP-HP),
1 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris, France

hospitalisés en soins intensifs à l'hôpital universitaire de Boston. Les auteurs avaient observé dans 95 cas une tendance à la nécrose hépatique répartie de manière homogène autour de la veine centrolobulaire dénommée alors « nécrose centrale » [4]. Cette lésion hépatique est actuellement appelée « nécrose hépatique centrolobulaire » [5].

Épidémiologie

Dans une revue systématique de littérature, portant sur 24 études réalisées en 2015, le taux d'incidence de l'hépatite hypoxique était de 0,2 % des admissions en réanimation [6]. Ce taux est très variable et atteint jusqu'à 11 % des admissions en réanimation dans une étude multicentrique de 2007 [7].

Certaines études se sont intéressées à la prévalence en fonction du service d'hospitalisation des patients avec une hépatite hypoxique. Dans une étude de 2003, une prévalence plus importante d'hépatite hypoxique était trouvée en soins intensifs cardiologiques (1,3 %), comparée à la réanimation médicale ou chirurgicale (0,6 %) [8]. Cette tendance a été retrouvée dans une autre étude de 2007 où, sur 322 épisodes d'hépatite hypoxique, la prévalence était plus importante en soins intensifs cardiologiques (1,4 %), comparée à la réanimation médicale (0,8 %) ou à la réanimation chirurgicale (0,5 %) [7]. Ces observations confortent le fait que les cardiopathies sont des facteurs de risque de survenue d'une hépatite hypoxique.

Physiopathologie

Point sur la circulation hépatique

Le foie est relativement bien protégé de l'hypoxie. En effet, le foie possède un double système vasculaire afférent. Il reçoit environ 25 % du débit cardiaque réparti entre la veine porte (70–80 %) et l'artère hépatique (20–30 %) [9]. La pression en oxygène étant supérieure dans l'artère hépatique, l'oxygène est équitablement délivré dans le tissu hépatique par ces deux systèmes vasculaires [10]. Le foie est partiellement protégé des lésions hypoxiques grâce à des mécanismes de défense.

Le principal mécanisme est appelé : « réponse tampon artérielle hépatique » [11]. Grâce à ce mécanisme, lorsqu'il existe une diminution du débit cardiaque entraînant une baisse de débit splanchnique et donc portal, le flux du système artériel hépatique augmente grâce à une dilatation des artérioles hépatiques sous l'effet de l'adénosine sécrétée par les branches terminales de l'artère hépatique [11].

Le deuxième mécanisme protecteur contre les lésions hypoxiques repose sur l'anatomie des capillaires sinusoides

hépatiques. Ces capillaires hautement perméables favorisent la diffusion de l'oxygène aux hépatocytes grâce à des cellules endothéliales fenêtrées et à l'absence de membrane basale. Enfin, les hépatocytes possèdent une caractéristique unique : ils peuvent extraire jusqu'à 90 % de l'oxygène disponible dans le sang [10].

Ces caractéristiques expliquent que le flux sanguin hépatique peut diminuer de moitié par rapport à son état de base sans aucune modification de la consommation en oxygène par les cellules hépatiques [12].

La perfusion du foie est très dépendante du gradient de pression entre la veine porte et les veines sus-hépatiques [13]. Une réduction de ce gradient et un ralentissement de la microcirculation hépatique, secondaire à une augmentation des pressions sus-hépatiques, sont une première étape rendant le foie susceptible à l'hypoxie.

Lorsque le seuil critique d'hypoxie tolérée par les hépatocytes est atteint, une hypoxie puis une nécrose hépatique à prédominance centrolobulaire apparaissent. Il y a un gradient d'activité AST du centre à la périphérie du lobule hépatique et un gradient d'activité ALT de la périphérie vers le centre du lobule. Il est fréquent d'observer des grandes élévations des AST avec un rapport AST/ALT supérieur à 1 au cours de l'hépatite hypoxique.

Le canalicule biliaire, situé au niveau de l'espace porte, est de vascularisation artérielle préférentielle ; il est également sensible à l'hypoxie. Ces ischémies infracliniques sont à l'origine de syndromes de cholestase persistants, parfois de cholangites sclérosantes secondaires, et surviennent volontiers après un état de choc hypovolémique, comme au cours des brûlures graves [14].

Le patient est, en général, à risque

La physiopathologie de l'hépatite hypoxique semble être un mécanisme « en deux étapes » dans lequel un foie « à risque » ou « fragilisé » est exposé à un ou plusieurs éléments perturbateurs aigus comme une défaillance cardiaque, respiratoire ou circulatoire [1] (Fig. 1).

Au cours de la première étape, le foie peut être « fragilisé » par divers mécanismes d'origine cardiologique, pulmonaire, hépatique ou par une maladie systémique. Les principaux facteurs de risque retrouvés sont les cardiopathies chroniques entraînant une augmentation des pressions veineuses centrales et des veines sus-hépatiques [5]. Seeto et al. [15], Henrion et al. [8] et Birrer et al. [7] avaient constaté qu'une cardiopathie sous-jacente était un facteur de risque d'une hépatite hypoxique chez les patients avec une hypotension documentée d'au moins 15 minutes. Classiquement, les cardiopathies souvent rencontrées sont les cardiopathies rythmiques, hypertensives ou valvulaires, l'insuffisance cardiaque de type diastolique (hémochromatose, amylose) et l'insuffisance ventriculaire droite sur insuffisance

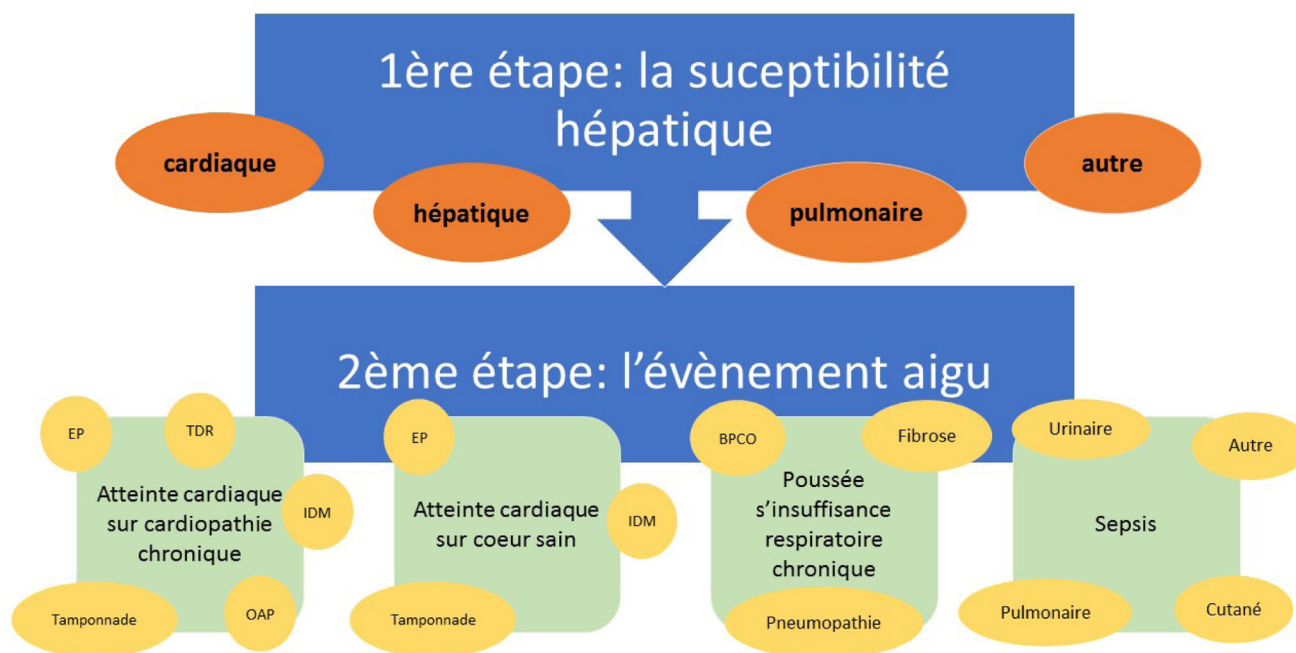


Fig. 1 L'hépatite hypoxique en deux étapes EP : embolie pulmonaire ; TDR : trouble du rythme ; IDM : infarctus du myocarde ; OAP : œdème aigu du poumon ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

respiratoire chronique obstructive [16] ou secondaire à un syndrome d'apnée du sommeil non appareillé responsable de désaturation profonde [17,18]. Un état de mal épileptique responsable d'une désaturation peut également être mis en cause. Les insuffisances cardiaques gauches peuvent aussi s'accompagner d'une hépatite hypoxique par le biais d'un bas débit cardiaque entraînant un bas débit artériel splanchnique puis portal ou par le biais d'une insuffisance cardiaque droite secondaire [8,19]. Parmi les autres terrains à risque, on trouve les causes d'hypoxie comme, par exemple, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les maladies chroniques du foie avec, en première ligne, la cirrhose ainsi que les facteurs de risque de maladie chronique du foie comme l'âge avancé et le sexe masculin [7,20]. Enfin, des modifications acquises de la microcirculation hépatique, comme au cours de la drépanocytose ou du syndrome d'obstruction sinusoidale associé aux traitements des cancers [21], constituent un facteur de risque.

Cas particulier du patient cirrhotique

Les patients avec une cirrhose, en raison des anomalies de la microcirculation associées à la fibrose hépatique, sont à haut risque d'hépatite hypoxique. L'hépatite hypoxique contribue fréquemment aux épisodes d'insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique, et il est souvent difficile de distinguer ces deux entités chez les patients avec une cirrhose avancée [22]. Pour cette raison, les patients avec hépatopathies chroniques sont souvent exclus des études portant sur

l'hépatite hypoxique [23]. De plus, les possibilités de régénération après hépatite hypoxique ne sont pas les mêmes chez les patients avec une cirrhose.

Chez ce patient à risque survient un évènement aigu

On peut, en général, les classer en quatre catégories : 90 % des évènements aigus à l'origine d'une hépatite hypoxique [12] (Fig. 1).

Les causes cardiologiques sont les plus fréquentes

La cause cardiaque est trouvée dans 39 à 70 % des cas selon les études. Dans une méta-analyse récente [6], il a été établi que 78,2 % des cas d'hépatite hypoxique étaient causés par un évènement cardiaque [6]. Le plus souvent, il s'agit d'une décompensation aiguë avec œdème aigu du poumon ou d'une arythmie sur un terrain cardiologique précaire [7,8].

L'hépatite hypoxique peut également survenir chez un patient sans cardiopathie sous-jacente, et les trois causes les plus souvent trouvées dans ce cas sont l'infarctus du myocarde, une tamponnade ou une embolie pulmonaire. L'infarctus du myocarde est trouvé dans 12,5 à 36 % des cas selon les études [7,8,24].

Causes respiratoires

Une décompensation respiratoire est trouvée dans environ 15 % des cas [12], avec des chiffres très variables selon

les études (entre 7 et 34 %) [25,26]. Le cas typique est un épisode d'exacerbation de BPCO très hypoxémique [16]. Des poussées d'insuffisance respiratoire sur un terrain précaire ont été décrites au cours de pneumopathies et de poussées de maladies fibrosantes.

Sepsis

Les études trouvent un sepsis entre 6 et 23,4 % des cas [6,25]. Malgré un débit cardiaque élevé, l'oxygénation du foie en cas de choc septique demeure bas [27]. Ce paradoxe peut s'expliquer par l'augmentation des besoins en oxygène du foie et par son incapacité à extraire l'oxygène. En effet, des études suggèrent qu'en cas de sepsis, l'extraction d'oxygène par le foie est diminuée [28,29]. Les mécanismes contribuant à l'incapacité du foie à extraire l'oxygène dans le cadre d'un sepsis ne sont pas entièrement compris, mais l'inflammation et l'augmentation du flux cytokinique et bactérien du tube digestif vers le foie via le système porte pourraient jouer un rôle déterminant en affectant la microcirculation hépatique, notamment au niveau de l'espace porte [30]. L'hépatite hypoxique se produisant en cas de choc septique semble être le résultat de l'incapacité du foie à extraire et à utiliser l'oxygène. La congestion veineuse et l'hypoxémie artérielle ne semblent pas contribuer de façon majeure dans ce contexte [8].

Autres

D'une manière générale, tous les états de choc peuvent être à l'origine d'une hépatite hypoxique qui passe souvent inaperçue dans un contexte de défaillance multiviscérale. Des coups de chaleur entraînant des hépatites hypoxiques ont été rapportés dans la littérature, avec une mortalité de 25 % [31]. Les mécanismes hypoxiques sont complexes et regroupent de la déshydratation, un collapsus vasculaire, une augmentation des besoins en oxygène des hépatocytes et une part de défaillance cardiaque [32]. Des cas d'anémie sévère et de brûlures étendues ont également été décrits [16,33].

Cas particulier de l'hépatite hypoxique survenant après un arrêt cardiaque

Actuellement, peu d'études ont évalué l'hépatite hypoxique après arrêt cardiaque. Roedl et al. ont publié en 2019 une étude monocentrique prospective sur sept ans incluant 1 098 patients et évaluant les caractéristiques des patients avec une hépatite hypoxique après un arrêt cardiorespiratoire intra- ou extrahospitalier. Dans cette étude, la prévalence de la survenue d'une hépatite hypoxique post arrêt cardiaque était de 21 % sans différence entre arrêts cardiaques intrahospitaliers ou extrahospitaliers [34]. Deux autres études retrouvent des prévalences plus faibles de 11,4 % [35] et de 13,5 % [36].

• Caractéristiques des patients présentant une hépatite hypoxique après un arrêt cardiaque

Dans l'étude de Roedl et al, les patients avec une hépatite hypoxique avaient eu un *no flow* et un *low flow* plus élevés par rapport aux patients ne présentant pas d'hépatite hypoxique. La dose totale cumulée d'adrénaline, le lactate, la présence d'une rhabdomyolyse et le score SOFA étaient significativement plus importants chez ces patients. Cependant, la cause de l'arrêt cardiaque et la présence d'un rythme choquable ne différaient pas des patients sans hépatite hypoxique. La présence d'un choc ou d'une défaillance cardiaque postressuscitation était significativement plus élevée [34].

• Pronostic des patients présentant une hépatite hypoxique après un arrêt cardiaque

La présence d'une hépatite hypoxique semble aggraver le pronostic des patients après un arrêt cardiaque en termes de mortalité et de pronostic neurologique.

En effet, dans l'étude de Roedl et al., la mortalité à 28 jours était de 57 % dans le groupe « arrêt cardiaque avec hépatite hypoxique » contre 39 % dans le groupe « arrêt cardiaque sans hépatite hypoxique » ($p < 0,001$) en analyse multivariée [34]. Cette différence significative était également présente à un an. Cette surmortalité et ce mauvais pronostic neurologique ont également été décrits par Champigneulle et al. [35].

Clinique

Présentation clinique

Le tableau clinique typique est celui d'un homme de plus de 65 ans, ayant des comorbidités cardiorespiratoires, en particulier une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, et qui rapporte une aggravation sur quelques jours de sa symptomatologie (dyspnée et signes de surcharge). L'intensification du traitement de fond, généralement réalisée en ville, ne permet pas d'amélioration. Le patient se présente au bout de quelques jours aux urgences où un événement aigu expliquant la décompensation est trouvé. Cette situation est rapportée dans 80 % des cas [12]. Généralement, le patient nécessite une prise en charge en soins intensifs ou en réanimation, mais un état de choc clinique, caractérisé par la présence d'une hypotension, n'est présent que dans 50 % des cas. En effet, dans une revue systématique avec méta-analyse de 2015, seuls 52,9 % des patients avec une hépatite hypoxique avaient une hypotension documentée [37]. Au premier jour de réanimation, les perturbations du bilan hépatique sont quasiment toujours présentes [8,24].

Les signes cliniques sont aspécifiques. On trouve une hépatomégalie sensible, la douleur étant causée par un étirement de la capsule associé à des œdèmes des membres inférieurs et à une turgescence jugulaire dans 50 % des cas [13]. L'ascite est rare, mais a été décrite [38,39]. Il n'existe généralement pas d'ictère à l'admission du patient [8,12,24].

Une confusion peut être présente, mais elle est dans la grande majorité des cas le signe d'un bas débit cérébral avec hypoxémie ou d'une encéphalopathie septique plutôt que le signe d'une défaillance hépatique.

Biologie

Transaminases

Le schéma typique est une augmentation rapide, en 24 heures, et très importante de l'activité des transaminases, avec des taux maximums entre 25 et 250 fois la limite supérieure de la normale [38]. Les élévations les plus importantes ont été rapportées chez des hommes de plus de 65 ans, avec des comorbidités telles qu'une insuffisance cardiaque ou respiratoire [40]. L'élévation des transaminases prédomine sur les AST dans 75 % des cas [15]. Le pic maximal est obtenu en 24–48 heures après le phénomène aigu, puis une diminution est observée avec une normalisation en sept–dix jours [38]. Cette cinétique des transaminases est assez typique d'une hépatite hypoxique mais non pathognomonique.

Taux de prothrombine

Le taux de prothrombine (TP) est généralement à son nadir à l'arrivée et se normalise rapidement en une semaine avec une réanimation efficace [12]. Un TP inférieur à 50 % (INR > 1,5) est observé dans 79,5 % des cas et inférieur à 20 % dans 14 % des cas [8].

Phosphatases alcalines

A contrario, le taux des phosphatases alcalines est normal ou modérément augmenté [41]. Il n'est pas rare d'observer un syndrome de cholestase après une hépatite hypoxique qui traduit l'ischémie biliaire associée à l'ischémie hépatocytaire. Ces syndromes de cholestase sont plus fréquents chez les patients avec une cirrhose. À noter que l'utilisation de la noradrénaline a été impliquée dans ces mécanismes infracliniques d'ischémie biliaire [42].

Bilirubine

La bilirubine sérique est augmentée chez un tiers des patients, il s'agit d'une augmentation variable selon les séries [43]. Il est souvent observé une dissociation entre l'insuffisance hépatique sévère associée à une élévation importante des transami-

nases (> 100 N) et une très faible élévation de la bilirubine. Enfin, l'élévation de la bilirubinémie supérieure à 2 N est un critère de gravité retrouvé dans le score SOFA.

Les LDH et les CPK

Les taux de LDH et de CPK sont classiquement très élevés, cela a été proposé dans la littérature comme un des éléments d'orientation vers l'étiologie hypoxique plutôt que virale de l'hépatite [44].

Paramètres biologiques extrahépatiques

L'insuffisance rénale aiguë est très fréquente dans ce contexte de bas débit et d'hypoxémie générale, et son absence peut remettre en question le diagnostic d'hépatite hypoxique [12]. Il a été décrit des troubles de la régulation glycémique avec des hyperglycémies fréquentes chez les patients en situation de stress [45] ou des hypoglycémies beaucoup plus rares pouvant témoigner alors d'une insuffisance hépatocellulaire sévère [46,47].

Cas particulier de l'insuffisance hépatique aiguë

Dans de très rares cas, l'hépatite hypoxique peut mener à une insuffisance hépatique aiguë avec encéphalopathie hépatique. Il est donc essentiel de détecter les défaillances hépatiques aiguës par un dosage du TP et du facteur V. Dans le rapport publié en 2012 par le groupe d'étude de l'insuffisance hépatique aiguë nord-américain, ayant étudié entre 1998 et 2008 1 147 patients avec une insuffisance hépatique aiguë, 51 étaient attribuables à une hépatite hypoxique (4,4 %). Parmi ces 51 patients, 2 ont été transplantés et 13 sont décédés d'une défaillance multiviscérale [5].

Diagnostic

Le diagnostic de l'hépatite hypoxique est clinico-biologique. Il a été proposé dans la littérature que le diagnostic d'hépatite hypoxique réponde à trois critères (Fig. 2) :

- un contexte clinique avec une défaillance cardiaque, respiratoire et/ou circulatoire ;
- une augmentation brutale (en 24–72 heures) et importante (> 10 N) des transaminases ;
- l'exclusion des autres causes de cytolysse avec nécrose hépatocytaire, essentiellement une hépatite virale ou médicamenteuse.

Ce troisième point est la clé du bon diagnostic. Une recherche minutieuse des diagnostics différentiels sera à effectuer (Tableau 1). Les principaux diagnostics différentiels sont les hépatites virales, les hépatites toxiques et les obstructions biliaires [1]. Une proposition de conduite à tenir est exposée dans la figure 3.



Fig. 2 Les trois éléments du diagnostic de l'hépatite hypoxique AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale

Tableau 1 Bilan devant une suspicion d'hépatite hypoxique	
Tolérance	TP, INR, bilirubinémie
Surveillance	AST, ALT, PAL, bilirubinémie TP, INR
Diagnostic	Échographie Doppler hépatobiliaire VHA : IgM VHA (PCR VHA si patient immunodépression) VHB : AgHBs, ADN VHB VHC : ARN VHC VHE : IgM anti-VHE (PCR VHE si immunodépression) Sérologie et/ou PCR EBV, CMV, VZV, HSV
Au moindre doute	Paracétamolémie
La gravité d'une hépatite se définit par une baisse du TP inférieur à 50 % (INR > 1,5) ou la présence d'une défaillance d'organe associée, notamment neurologique	

Anatomopathologie

Dans la plupart des cas, le recours à la biopsie hépatique n'est pas nécessaire. Il peut parfois être utile en cas de diagnostic incertain ou quand le taux de transaminases est inférieur à 20 fois la normale ou encore lorsque leur cinétique n'est pas typique. Bien qu'anciennes, les meilleures descriptions histologiques datent des années 1950. L'aspect histopathologique de l'hépatite hypoxique est caractéristique. Elle montre une nécrose centrolobulaire des hépatocytes sans infiltrat inflammatoire, associée à une distension des veinules centrolobulaires et des sinusoides. Une congestion hémorragique des sinusoides est possible. La nécrose centrolobulaire oriente vers un mécanisme hypoxique, et

l'absence d'infiltrat inflammatoire écarte les causes infectieuses ou auto-immunes [48,49].

Imagerie

L'utilisation de l'imagerie n'est généralement pas utile pour le diagnostic d'hépatite hypoxique. En revanche, une échographie Doppler hépatique est souvent réalisée en pratique courante afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

Les anomalies visualisées au cours de l'hépatite hypoxique ne sont pas spécifiques et regroupent une dilatation de la veine cave inférieure et des veines hépatiques dans un contexte de défaillance cardiaque droite.

L'utilisation de la tomodesitométrie ou de l'IRM n'est pas recommandée en dehors de l'élimination d'un diagnostic différentiel [50].

Évolution

Après un pic maximum de transaminases à la 24^e heure, on assiste à une diminution de moitié qui est généralement atteinte en 72 heures avec une normalisation du bilan hépatique dans la grande majorité des cas, en sept à dix jours, sous réserve d'une prise en charge efficace de l'événement causal [12,26]. Une durée d'hospitalisation moyenne en réanimation de 16 jours a été décrite dans une étude de 2007 [7]. Des cas de cholangite sclérosante chez les patients survivants sont décrits dans la littérature [51].

Place de la transplantation hépatique en cas d'hépatite hypoxique

Le recours à une transplantation hépatique est exceptionnel [52]. Il est important de faire la distinction entre trois situations : une hépatite hypoxique associée à une défaillance multiviscérale, une hépatite hypoxique dans un contexte de cirrhose avec une ou plusieurs défaillance(s) et enfin une hépatite hypoxique dans un contexte de cirrhose, correspondant à l'agression aiguë dans un contexte d'hépatopathie chronique (*acute on chronic liver failure* pour les Anglo-Saxons), mais où aucun autre organe n'est défaillant.

Dans les deux premiers cas, une transplantation hépatique ne modifiera pas l'évolution des défaillances d'organes. Dans la troisième situation, il existe exceptionnellement une indication à la transplantation hépatique [5,52]. Dans cette situation, il ne faut pas hésiter à demander l'avis d'un centre expert en transplantation hépatique.

Mortalité

La mortalité intrahospitalière est élevée et varie selon les études entre 29 et 73 % [7,8,12,25,53]. Dans la méta-analyse de 2015, le taux de survie à la sortie était de 51 %.

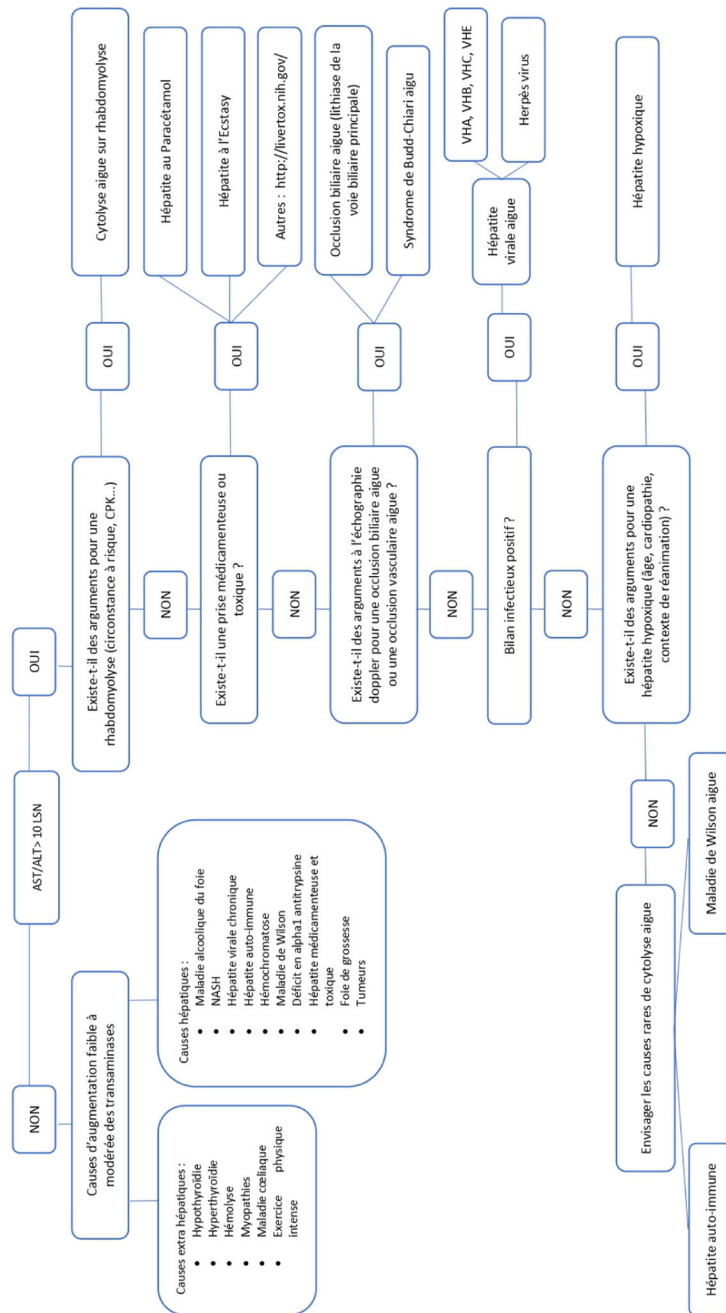


Fig. 3 Algorithme diagnostique devant des anomalies des tests hépatiques chez un patient de réanimation BH : bilan hépatique ; AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale ; NASH : *non alcoholic steatohepatitis* ; HSV : herpès simplex virus ; VZV : virus varicelle-zona ; VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E ; VBIH : voies biliaires intrahépatiques ; VB : voie biliaire principale Face à des anomalies cliniquement significatives du bilan hépatique en réanimation, il faut en premier lieu chercher les causes facilement identifiables comme la rhabdomyolyse ou la prise de xénobiotiques. Si ce n'est pas le cas, une échographie Doppler hépatique doit être réalisée afin de rechercher des anomalies vasculaires ou biliaires. Si cette échographie est normale, il faut réaliser un bilan viral et débuter l'acyclovir. Si aucune cause infectieuse n'est retrouvée, l'acyclovir pourra être arrêté, et il faudra considérer les diagnostics suivants : foie septique, hépatite hypoxique ou encore les maladies rares du foie. La majorité des anomalies du BH ne sont pas cliniquement significatives. Une hépatite fébrile est une hépatite herpétique jusqu'à preuve du contraire

Il est important de noter que la mortalité était due à la cause et au terrain sous-jacent et non à la défaillance hépatique [6]. Dans une large cohorte européenne, les facteurs de risque associés significativement à un décès intrahospitalier étaient un pic de transaminases très élevé, une augmentation du lactate, une baisse du TP ou une augmentation de l'INR, une augmentation des LDH, une durée d'augmentation des transaminases de plus de 24 heures [24]. Une augmentation des phosphatases alcalines et la présence d'une encéphalopathie ont aussi été associées à plus de décès [5]. Enfin, dans une cohorte prospective multicentrique de 2011, la mortalité était électivement associée significativement à l'utilisation de vasopresseurs. Cette cohorte de 2011 suggère que le terrain n'est pas le seul déterminant de la mortalité, mais que l'utilisation de vasopresseurs dans ce contexte d'hépatite hypoxique est associée à plus de mortalité [53].

Prise en charge

Correction des défaillances

L'hépatite hypoxique survient donc dans un contexte d'hypoperfusion globale. Il n'existe pas de prise en charge spécifique, la seule stratégie établie est de corriger l'hémodynamique du patient. Un diagnostic rapide avec une évaluation de la volémie (invasive ou non invasive) et une correction précoce de l'élément déclencheur (optimisation de la volémie, maintien d'une pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mmHg pour préserver la perfusion hépatique et splanchnique, prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la défaillance respiratoire...) sont cruciaux [54], car il est prouvé que le retard diagnostique aggrave le risque de mortalité [13].

Choix des catécholamines

Il n'existe actuellement aucune étude permettant de dire qu'il faut préférer un type de catécholamine par rapport à un autre. Dans le choc septique ou vasoplégique, la noradrénaline ou l'adrénaline sont utilisées. La dobutamine a prouvé une augmentation du flux sanguin splanchnique chez les patients avec un débit cardiaque adapté aux besoins [55,56]. Cependant, ces petites études sont difficilement généralisables et controversées, et leur niveau de preuve est faible. Par conséquent, il n'existe actuellement aucune recommandation pour privilégier une catécholamine à une autre en cas d'hépatite hypoxique, et cette dernière sera donc décidée en fonction de l'étiologie.

Autres traitements

D'autres traitements ont été proposés dans la prise en charge de l'hépatite hypoxique, mais aucun n'a démontré

son bénéfice par rapport à la réanimation hémodynamique qui constitue, comme vu précédemment, le pilier majeur de la prise en charge.

N-acétylcystéine

Certaines études suggèrent que l'utilisation de la N-acétylcystéine (NAC) pourrait avoir un intérêt, mais aucun bénéfice clair n'a pu être mis en évidence [39]. On peut probablement appliquer, en l'absence de preuve, le traitement universel par NAC en cas d'atteinte hépatique grave avec insuffisance hépatocellulaire. Il ne faut pas hésiter à le débiter, si on suspecte une cause intriquée, en particulier en l'absence d'interrogatoire fiable.

Statines

Dans une étude récente sur 851 patients admis en réanimation, 87 présentaient une hépatite hypoxique dans les 48 heures suivant l'admission, il a été rapporté que le taux d'incidence de l'hépatite hypoxique était de 11 % chez les patients ne recevant pas de statines par rapport à 5 % chez les patients ayant reçu des statines avant l'admission. Par ailleurs, l'administration de statines était significativement associée à une amélioration de la survie à 28 jours, mais cela n'a pas eu d'effet sur la mortalité à 90 jours ou à un an [57].

Suppléance artificielle du foie par le système MARS

Une autre approche utilisant un système d'épuration extracorporelle hépatique ciblant des substances liées à l'albumine sérique, à savoir le système MARS, a été testée dans des cas d'hépatite hypoxique. L'objectif du système MARS est d'éliminer les toxines hydrophobes de faibles poids moléculaires normalement détoxiquées par un foie sain [58].

Bien que le MARS ait montré des signes d'augmentation de la circulation hépatique et de bénéfice de survie en cas d'insuffisance hépatique aiguë [59], il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander son utilisation en pratique clinique [60].

Conclusion

L'hépatite hypoxique est associée à une mortalité élevée (> 50 %) étroitement dépendante de la cause et de sa définition. Il faut connaître sa présentation clinique et biologique afin de faire un diagnostic rapide pour optimiser la prise en charge. Elle survient généralement chez des patients à risque, avec des comorbidités, le plus souvent cardiaques. La physiopathologie se déroule en deux étapes : un foie fragilisé par une congestion chronique ou par une microcirculation altérée par une maladie chronique du foie sous-jacente

est soumis à un événement aigu. Le diagnostic repose sur trois éléments : un contexte clinique évocateur avec une défaillance cardiaque, respiratoire ou circulatoire, sachant que l'hypotension n'est retrouvée que dans la moitié des cas d'hépatite ischémique, associé à une augmentation brutale et importante des transaminases, prédominant souvent sur les AST, et l'exclusion des autres causes de nécrose hépatocytaire, notamment les hépatites virales et/ou médicamenteuses. La prise en charge est non spécifique et repose sur le rétablissement d'une perfusion hépatique efficace avec le traitement selon le contexte clinique.

Remerciements Les auteurs tiennent à remercier le Dr Emmanuel Guérot pour sa relecture et ses conseils précieux pour la rédaction de cet article

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

Références

- Lightsey JM, Rockey DC, (2017) Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 33: 158–163
- Gibson PR, Dudley FJ, (1984) Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust N Z J Med* 14: 822–825
- Giannini EG, Testa R, Savarino V, (2005) Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 172: 367–379
- Mallory FB, (1901) Necroses of the liver. *J Med Res* 6(1): 264–280.7
- Taylor RM, Tujios S, Jinjuvadia K, Davern T, Shaikh OS, Han S, Chung RT, Lee WM, Fontana RJ, (2012) Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 57: 777–785
- Tapper EB, Sengupta N, Bonder A, (2015) The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am J Med* 128: 1314–1321
- Birrer R, Takuda Y, Takara T, (2007) Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 46: 1063–1070
- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR, (2003) Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 82: 392–406
- Vollmar B, Menger MD, (2009) The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 89: 1269–1339
- Laut WW, (1981) Hepatic vasculature: a conceptual review. *Gastroenterology* 81:159–173
- Eipel C, Abshagen K, Vollmar B, (2010) Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 16: 6046–6057
- Henrion J, (2012) Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 32: 1039–1052
- Hilscher M, Sanchez W, (2016) Congestive hepatopathy. *Clin Liver Dis* 8: 68–71
- de Tymowski C, Dépret F, Soussi S, Nabila M, Vauchel T, Chaussard M, Benyamina M, Ferry A, Cupaciu A, Jully M, Oueslati H, Fratani A, Coutrot M, Sogni P, Mimoun M, Chaouat M, Zagdanski AM, De Kerviler E, Mebazaa A, Moreau R, Mallet V, Legrand M; PRONOBURN group, (2019) Contributing factors and outcomes of burn-associated cholestasis. *J Hepatol* 71: 563–572
- Seeto RK, Fenn B, Rockey DC, (2000) Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 109: 109–113
- Henrion J, Minette P, Colin L, Schapira M, Delannoy A, Heller FR, (1999) Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 29: 427–433
- Mathurin P, Durand F, Ganne N, Mollo JL, Lebrec D, Degott C, Erlinger S, Benhamou JP, Bernuau J, (1995) Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. *Gastroenterology* 109: 1682–1684
- Henrion J, Colin L, Schapira M, Heller FR, (1997) Hypoxic hepatitis caused by severe hypoxemia from obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol* 24: 245–9
- Chávez-Tapia NC, Balderas-Garcés BV, Meza-Meneses P, Herrera-Gomar M, García-López S, González-Chon O, Uribe M, (2014) Hypoxic hepatitis in cardiac intensive care unit: a study of cardiovascular risk factors, clinical course, and outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 10: 139–145
- Pauwels A, Lévy VG, (1993) Ischemic hepatitis in cirrhosis: not so rare, not always lethal. *J Clin Gastroenterol* 17: 88–89
- Charlotte F, Bachir D, Nénert M, Mavier P, Galactéros F, Dhumeaux D, Zafrani ES, (1995) Vascular lesions of the liver in sickle cell disease. A clinicopathological study in 26 living patients. *Arch Pathol Lab Med* 119: 46–52
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium, (2013) Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144: 1426–1437
- Van den Broecke A, Van Coile L, Decruyenaere A, Colpaert K, Benoit D, Van Vlierberghe H, Decruyenaere J, (2018) Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1,116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care* 8: 15
- Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Kitzberger R, Warszawska J, Holzinger U, Schenk P, Madl C, (2009) Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35: 1397–1405
- Raurich JM, Llompert-Pou JA, Ferreruela M, Colomar A, Molina M, Royo C, Ayestarán I, Ibáñez J, (2011) Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth* 25: 50–56
- Trilok G, Qing YC, Li-Jun X, (2012) Hypoxic hepatitis: a challenging diagnosis. *Hepatol Int* 6: 663–669
- Dahn MS, Wilson RF, Lange MP, Stone A, Jacobs LA, (1990) Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis. *JAMA Surgery* 125: 441–443
- Edwards J, (1991) Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 19: 658–663
- Takala J, (1996) Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 77: 50–58
- Zhang H, Vincent JL, (1993) Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 40: 168–176
- Ichai P, Laurent-Bellue A, Camus C, Moreau D, Boutonnet M, Saliba F, Peron JM, Ichai C, Gregoire E, Aigle L, Costy J, Quinart A, Pons B, Boudon M, André S, Coilly A, Antonini T, Guettier C, Samuel D, (2019) Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke. *J Hepatol* 70: 431–439
- Bouchama A, Knochel JP, (2002) Heat stroke. *N Engl J Med* 346: 1978–1988
- Blich M, Edelstein S, Mansano R, Edoute Y, (2003) Ischemic hepatitis induced by severe anemia. *Isr Med Assoc J* 5: 208–209

34. Roedl K, Spiel AO, Nürnberger A, Horvatits T, Drolz A, Hubner P, Warenits AM, Sterz F, Herkner H, Fuhrmann V, (2019) Hypoxic liver injury after in- and out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and neurological outcome. *Resuscitation* 137: 175–182
35. Champigneulle B, Geri G, Bougouin W, Dumas F, Arnaout M, Zafrani L, Pène F, Charpentier J, Mira JP, Cariou A, (2016) Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: incidence, determinants and prognosis. *Resuscitation* 103: 60–65
36. Oh SH, Kim HJ, Park KN, Kim SH, Kim YM, Youn CS, Lim JY, (2015) Hypoxic hepatitis in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 33: 1166–1170
37. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A, (2015) The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am J Med* 128: 1314–1321
38. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS, (2002) The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 6(4): 947–967, viii–ix
39. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A, (2010) Hypoxic hepatitis-epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 122: 129–139
40. Rashed KA, McNabb WR, Lewis RR, (2002) Ischaemic hepatitis in the elderly. *Gerontology* 48: 245–249
41. Sherlock S, (1951) The liver in heart failure relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J* 13: 273–293
42. Lenzen R, Funk A, Kolb-Bachofen V, Strohmeyer G, (1990) Norepinephrine-induced cholestasis in the isolated perfused rat liver is secondary to its hemodynamic effects. *Hepatology* 12: 314–321
43. Jäger B, Drolz A, Michl B, Schellongowski P, Bojic A, Nikfardjam M, Zauner C, Heinz G, Trauner M, Fuhrmann V, (2012) Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 56: 2297–2304
44. Garland JS, Werlin SL, Rice TB, (1988) Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 16: 1209–1212
45. Gitlin N, Serio KM, (1992) Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol* 87: 831–836
46. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z, (1998) Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol* 26: 183–186
47. Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A, (2009) The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2345–2352
48. Ellenberg M, Osseman KE, (1951) The role of shock in the production of central liver cell necrosis. *Am J Med* 11: 170–178
49. Wallach HF, Popper H, (1950) Central necrosis of the liver. *AMA Arch Pathol* 49(1): 33–42, illust
50. Denis C, de Kerguennec C, Bernuau J, Beauvais F, Solal AC, (2004) Acute hypoxic hepatitis (“liver shock”): still a frequently overlooked cardiologic diagnosis. *Eur J Heart Fail* 6: 561–565
51. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, Guenter E, Ell C, (2006) Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up. *Endoscopy* 38: 730–734
52. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease, (2005) AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 41: 1179–1197
53. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Schöniger-Hekele M, Madl C, Schenk P, (2011) Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 37: 1302–1310
54. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–1815
55. Kram HB, Evans T, Bundage B, Shoemaker WC, (1988) Use of dobutamine for treatment of shock liver syndrome. *Crit Care Med* 16:644
56. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, Georgieff M, Vogt J, (1997) Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 86: 818–824
57. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, Fuhrmann V, (2014) Shock liver and cholestatic liver in critically ill patients. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109: 228–234
58. Stefoni S, Coli L, Bolondi L, Donati G, Ruggeri G, Feliciangeli G, Piscaglia F, Silvagni E, Sirri M, Donati G, Baraldi O, Soverini ML, Cianciolo G, Boni P, Patrono D, Ramazzotti E, Motta R, Roda A, Simoni P, Magliulo M, Borgnino LC, Ricci D, Mezzopane D, Cappuccilli ML, (2006) Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients. *Int J Artif Organs* 29: 207–218
59. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R, (2004) First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J* 50: 332–337
60. Francoz C, Durand F, (2007) Suppléance artificielle du foie par le système MARSTM : intérêt et limites en réanimation. *Réanimation* 16: 587–594