

2 0 1 7

2^{ème}

JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN



www.aphc.info

2 0 1 7
2^{ème} JEUNES
HÉPATOLOGUES
CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume



www.aphc.info

Pronostic des patients cirrhotiques admis en réanimation

Delphine Weil-Verhoeven

Service d'Hépatologie et Soins intensifs digestifs

CHRU J. Minjoz, BESANCON

L'admission en réanimation: un événement fréquent au cours de la cirrhose

- Événement associé à un mauvais pronostic à court et moyen terme
 - Séries historiques: mortalité en réanimation: **89% à 100%** (Shellman RG *et al*, Crit Care Med 1988; Zauner CA *et al*, Intensive Care Med 1993)
 - Séries récentes:
 - mortalité en réanimation: **35%** (Theocharidou *et al*, Am J Gastro 2014) à **65%** (Sauneuf *et al*, Critical Care 2013)
 - mortalité à 6 mois: **50%** (Theocharidou *et al*, Am J Gastro 2014) à **90%** (Jenq *et al*, Intensive Care Med 2007)
- Il existe probablement un effet « période »
 - Amélioration des pratiques
 - Accès à la réanimation de malades plus graves mais mieux sélectionnés (Galbois *et al*, EJGH 2012) ... mais peut-être inégal sur le territoire?

Une situation clinique source de nombreuses controverses

GASTROENTEROLOGY 2013;144:1426-1437

Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis

RICHARD MOREAU,¹ RAJIV JALAN,² PERE GINES,³ MARCO PAVESI,⁴ PAOLO ANGELI,⁵ JUAN CORDOBA,⁶ FRANCOIS DURAND,¹ THIERRY GUSTOT,⁷ FAOUZI SALIBA,⁸ MARCO DOMENICALI,⁹ ALEXANDER GERBES,¹⁰ JULIA WENDON,¹¹ CARLO ALESSANDRIA,¹² WIM LALEMAN,¹³ STEFAN ZEUZEM,¹⁴ JONEL TREBICKA,¹⁵ MAURO BERNARDI,⁹ and VICENTE ARROYO,³ for the CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium

Objectifs de l'étude

- Comparer, sur une large population de patients cirrhotiques, les performances pronostiques d'un grand nombre de variables pour prédire la mortalité en réanimation, hospitalière et à 6 mois.
- Analyser spécifiquement les facteurs pronostiques de mortalité à 6 mois chez les patients survivant à la réanimation.

Méthodes (1)

conformes aux guidelines MOOSE pour méta-analyse d'études observationnelles

- **Sélection des études**
 - Recherche bibliographique PubMed (janvier 2004-Mars 2014)
 - Critères de sélection:
 - Publiées *in extenso* en langue anglaise
 - Design prospectif ou rétrospectif
 - Critère de jugement: survie
- **Récupération des données: questionnaire standardisé**
 - Caractéristiques du centre
 - Période d'inclusion/ nombre de patients cirrhotiques
 - Événements en réanimation, à l'hôpital, à 6 mois
 - Caractéristiques à l'admission / Caractéristiques pendant le séjour*
 - Interventions médicales
 - Scores pronostiques

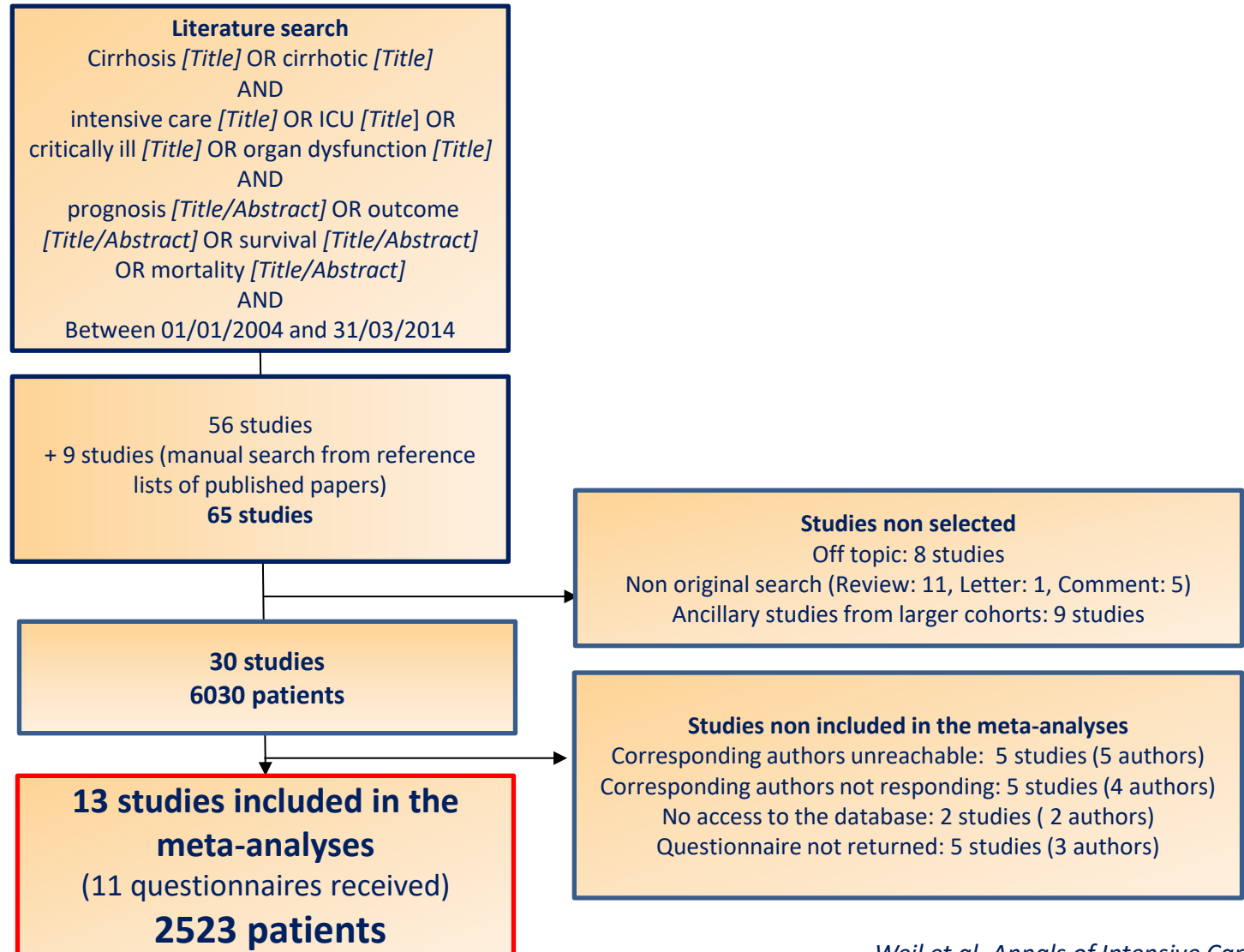
Méthodes (2)

conformes aux guidelines MOOSE pour méta-analyse d'études observationnelles

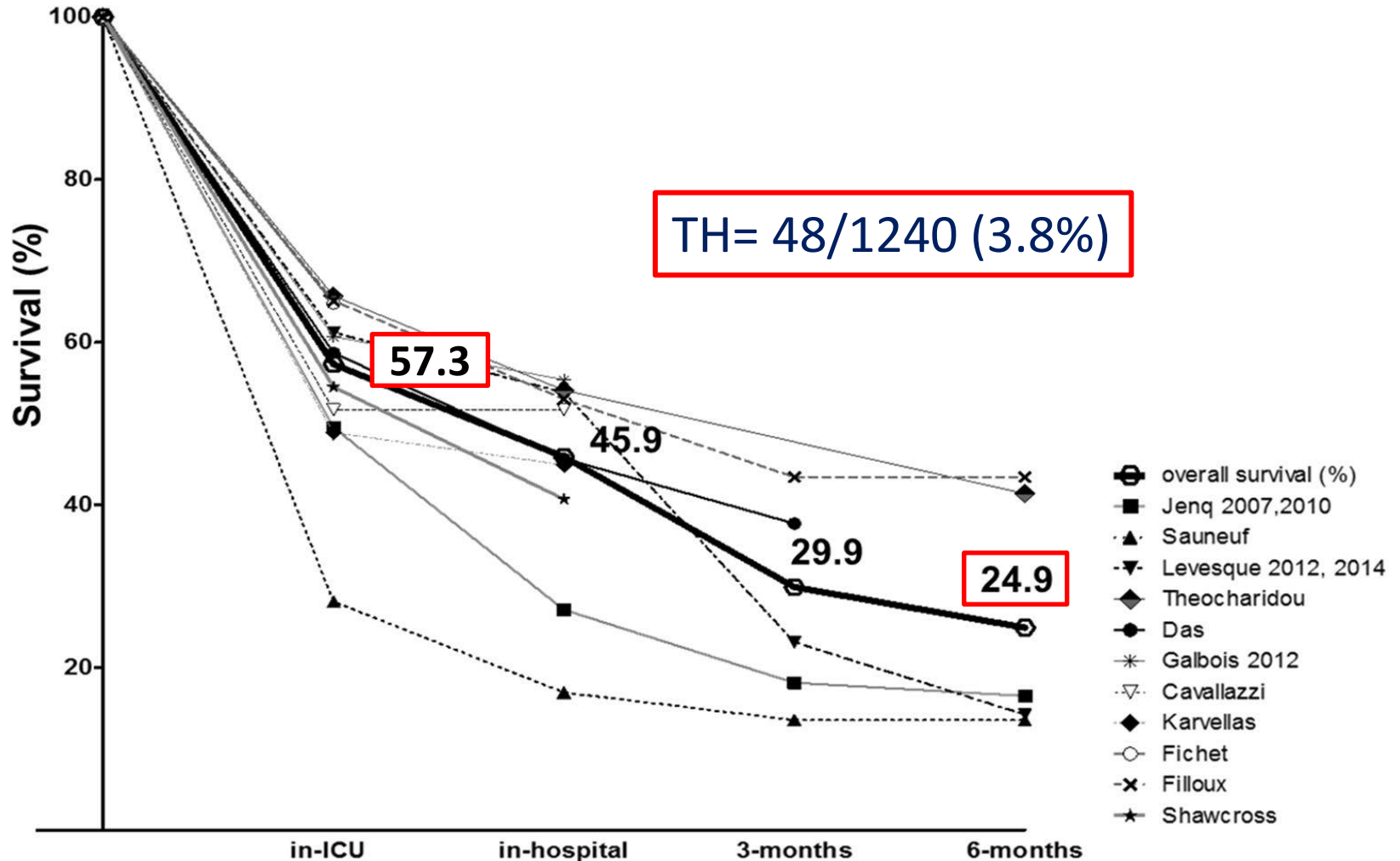
- **Statistiques**
 - Modèle « effets aléatoires » de Der Simonian et Laird
 - $p < 0.05$
 - Hétérogénéité: test Q (Cochran); $p \leq 0.05$
 - Logiciel NCSS 2007 (Windows)

Résultats

Flow-chart



Devenir des patients à court et moyen terme



Facteurs prédictifs de mortalité en réanimation (1)

- Quel impact des caractéristiques démographiques?

CHARACTERISTICS OF THE STUDIES

First inclusion after 2004

CHARACTERISTICS OF THE CENTERS

Liver Transplantation program

General ICU

High volume center (>1000 admissions/yr)

DEMOGRAPHICS

Age < 40yrs

Age > 60yrs

PRIMARY REASON FOR ADMISSION

Variceal bleeding

Septic shock

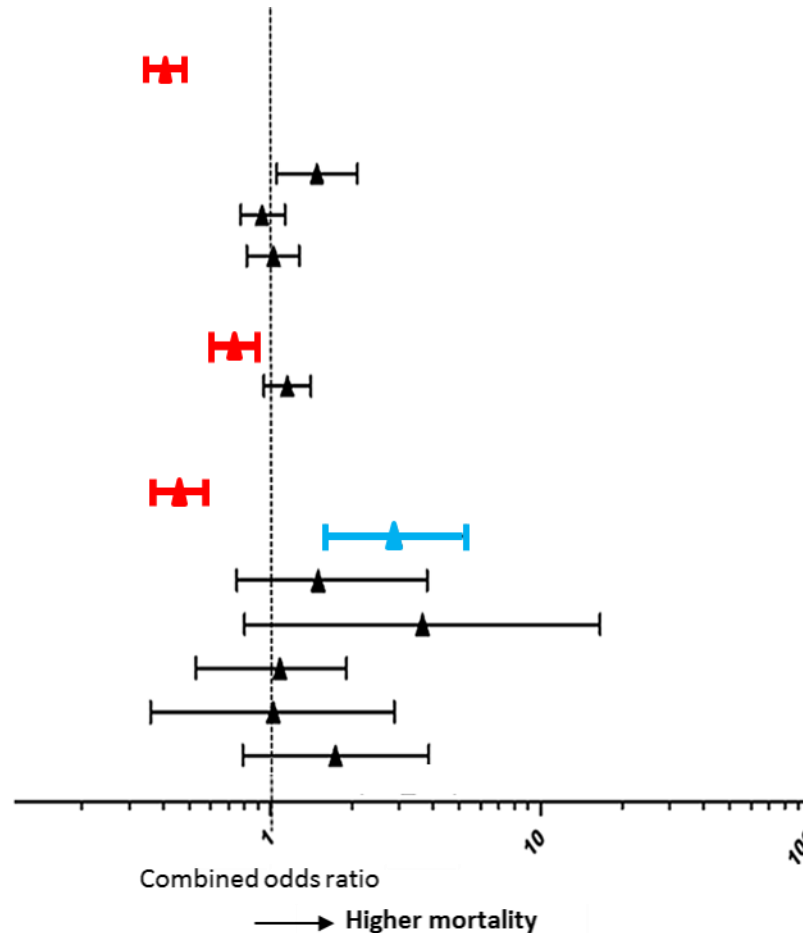
Acute renal failure

Acute on chronic liver failure

Coma

Post-operative care

Acute respiratory failure



OR=0.390 (0.39-0.48); p<0.001; n=396/1904

OR=1.42 (1.01-2.01); p=0.044; n=760/1904

OR= 0.89 (0.74-1.08); p=NS; n=288/1904

OR= 0.98 (0.78-1.22); p=NS; n=180/1904

OR=0.27 (0.20-0.36); p<0.001 NS; n=244/1904

OR= 1.12 (0.92-1.37); p=NS; n=611/1904

OR=0.46 (0.36-0.59); p<0.001; n=650/1904

*OR= 2.87 (1.58-5.21); p<0.001; n=339/1639

OR= 1.49 (0.75-3.75); p=NS; n=309/1904

OR= 3.61 (0.80-16.28); p=NS; n=369/1892

OR=1.08 (0.53-1.96); p=NS; n=383/1892

OR=1.02 (0.36-2.84); p=NS; n=8/1879

OR= 1.73 (0.79-3.81); p=NS; n=255/1904

Facteurs prédictifs de mortalité en réanimation (2) - Quel impact des défaillances d'organe?

PARAMETERS OF INFECTION AND SIRS

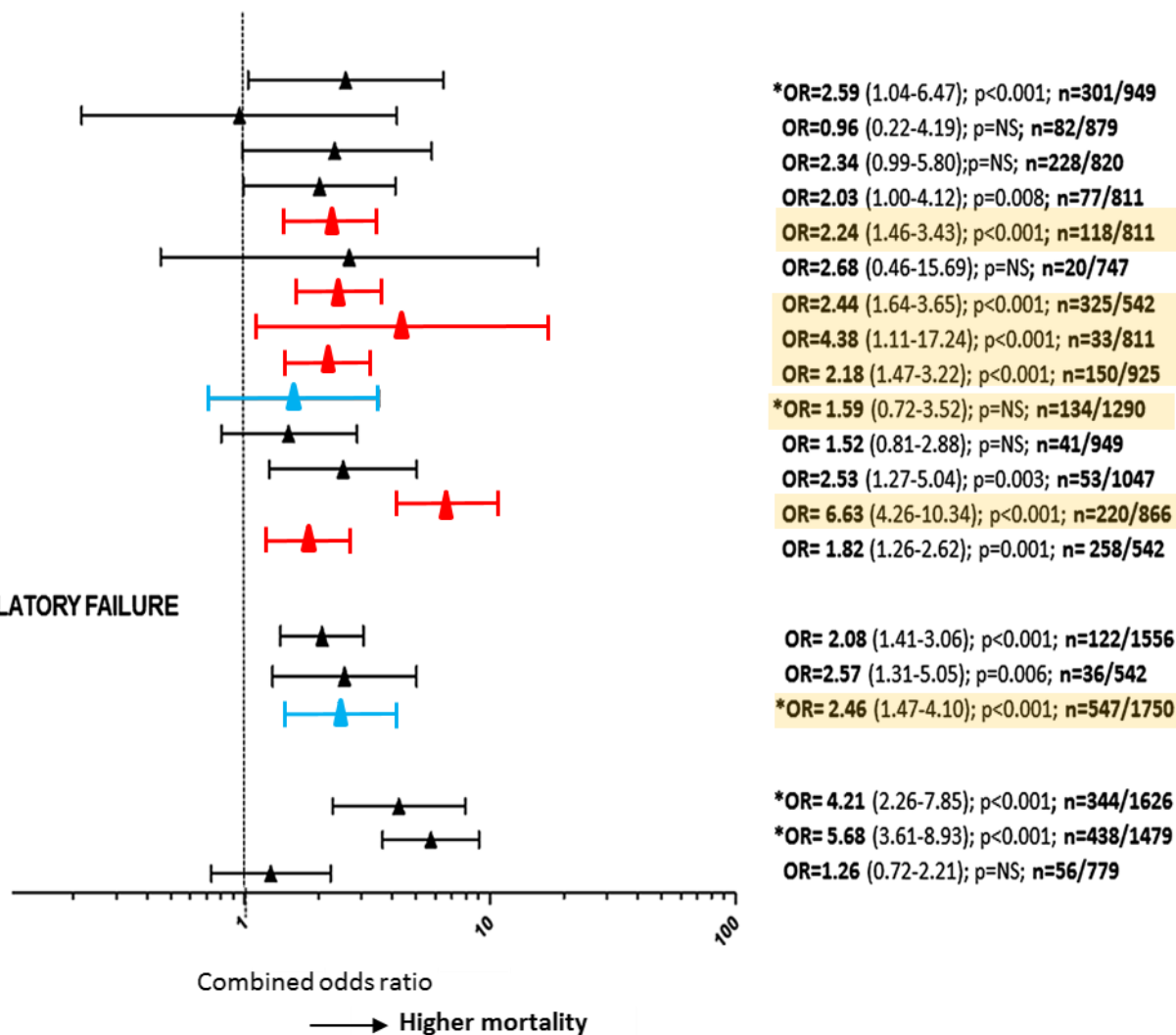
- Infection (all sites)
- Nosocomial infection
- Community-acquired infection
- Positive blood culture
- GNB infection
- GPB infection
- SIRS
- Fungal infection
- Pneumonia
- Spontaneous bacterial peritonitis
- Urinary tract infection
- Infection of unusual site
- Sepsis-induced hypotension
- CRP ≥ 29 mg/dL

PARAMETERS OF RESPIRATORY/CIRCULATORY FAILURE

- PaO₂<60mmHg
- PaCO₂>50mmHg
- PaO₂/FiO₂<200

PARAMETERS OF RENAL FAILURE

- Creatinine >2mg/dL
- Oliguria <20mL/h
- Hepatorenal syndrome



Facteurs prédictifs de mortalité en réanimation (3)

- Quel impact des thérapeutiques de suppléance et des scores pronostiques?

THERAPEUTICS AND ORGAN SUPPORT

Intubation

Renal replacement therapy

MARS

TIPS

Norepinephrine

Epinephrine

Dopamine

Dobutamine

Terlipressine

Somatostatin

PROGNOSTIC SCORES

SOFA ≥ 7

SOFA ≥ 19

mSOFA ≥ 7

mSOFA ≥ 19

NHOF ≥ 2

Child-Pugh stage C

CLIF-SOFA ≥ 15

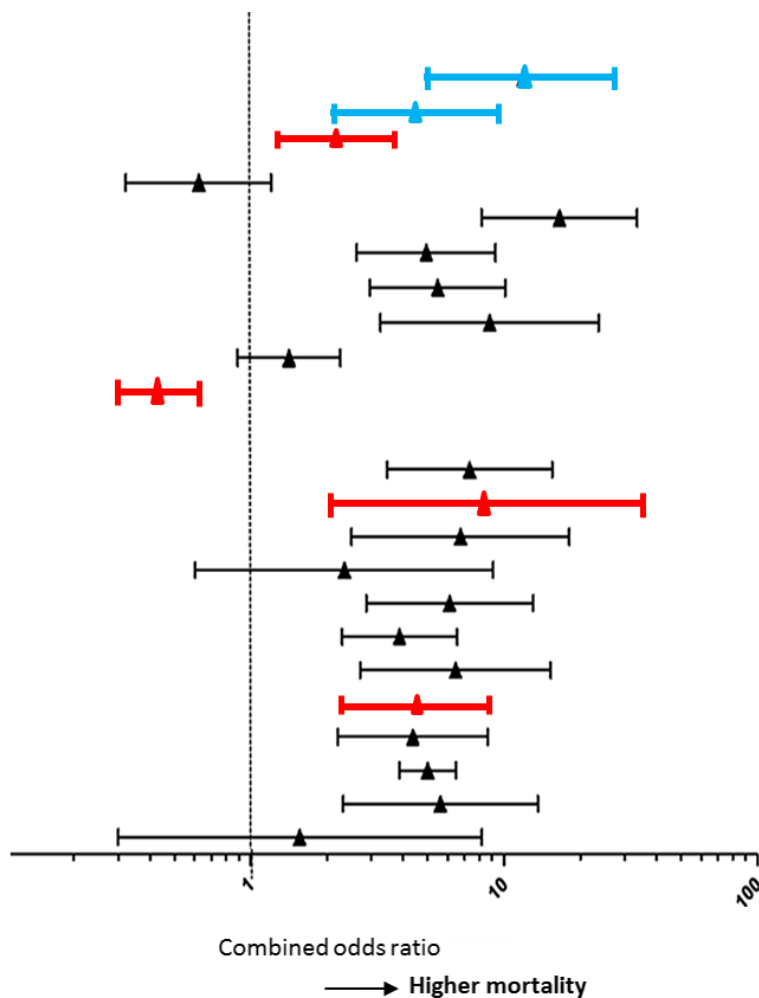
Increase in SOFA on day-3

MELD ≥ 13

MELD ≥ 26

APACHE II ≥ 30

APACHE II ≥ 50



*OR= 12.07 (5.12-28.41); p<0.001; n=1052/1568

*OR= 4.41 (2.03-9.58); p<0.001; n=463/1588

OR= 2.07 (1.22-3.53); p=0.007; n=55/1485

OR= 0.64 (0.33-1.23); p=NS; n=44/728

*OR= 16.78 (8.29-33.95); p<0.001; n=748/1568

OR= 5.03 (2.68-9.42); p<0.001; n=66/722

OR= 5.57 (3.02-10.27); p<0.001; n=134/722

OR= 8.92 (3.32-23.96); p<0.001; n=29/722

OR=1.45 (0.91-2.31); p=NS; n=111/722

OR= 0.43 (0.30-0.63); p<0.001; n=210/722

*OR= 7.45 (3.53-15.71); p<0.001; n=1438/1813

OR= 8.54 (2.09-34.91); p<0.001; n=113/1813

*OR= 6.87 (2.56-18.40); p<0.001; n=703/1181

*OR= 2.40 (0.62-9.22); p=NS; n=34/1181

*OR= 6.22 (2.92-13.24); p<0.001; n=563/1181

*OR= 3.95 (2.35-6.66); p<0.001; n=1370/1819

*OR= 6.56 (2.77-15.53); p<0.001; n=315/1039

OR= 4.57 (2.33-8.98); p<0.001; n=162/257

*OR= 4.46 (2.26-8.78); p<0.001; n=1456/1705

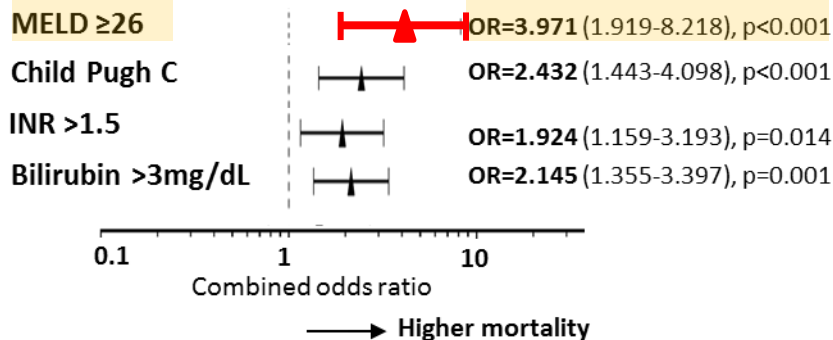
OR= 5.10 (3.95-6.59); p<0.001; n=807/1705

OR= 5.72 (2.37-13.81); p<0.001; n=166/982

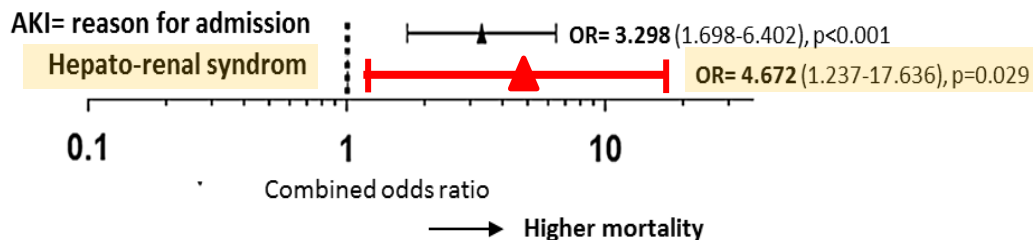
OR= 1.60 (0.31-8.31); p=NS; n=3/982

Facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois chez les survivants à la réanimation (1)

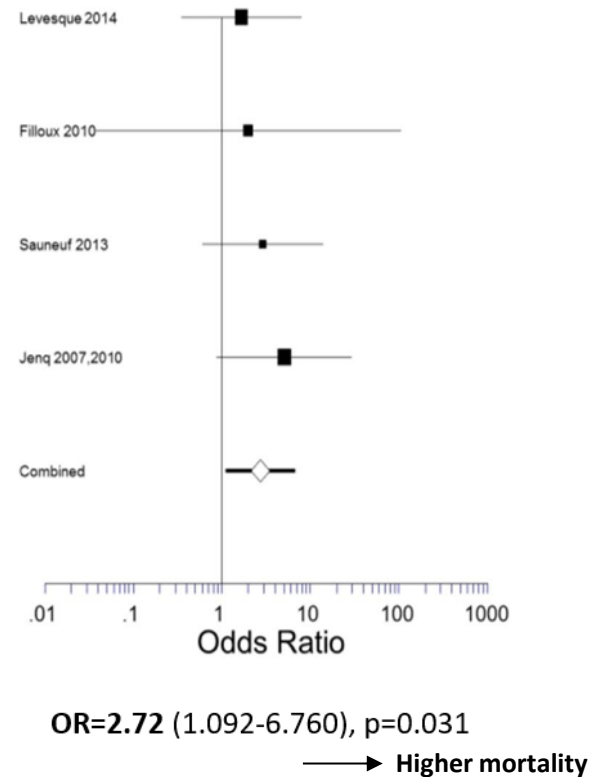
- N= 412 patients
- Paramètres de **fonction hépatique à J0**



- Paramètres de **fonction rénale à J0**



- Infection nosocomiale

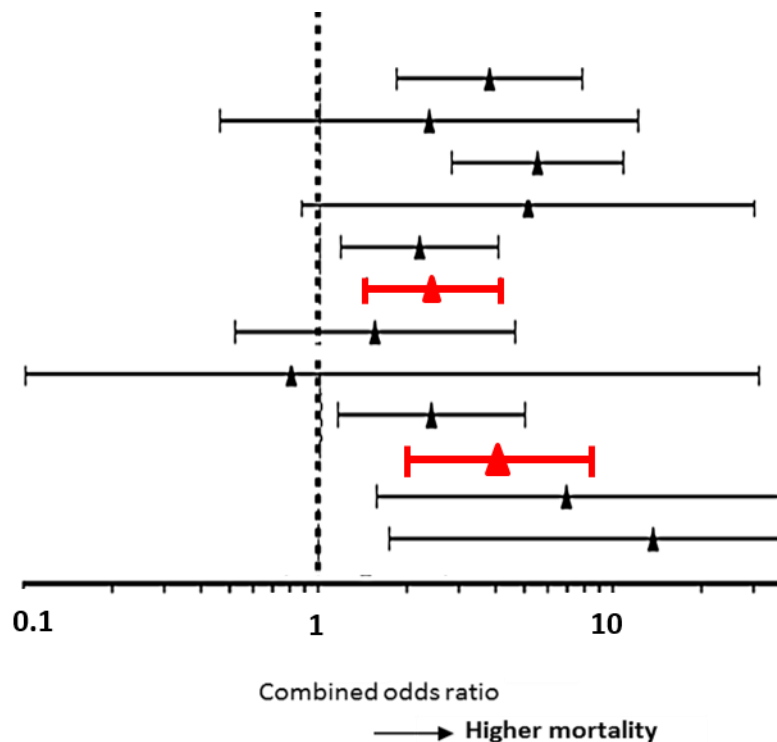


Facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois chez les survivants à la réanimation (2)

- Impact des scores pronostiques calculés à l'admission

PROGNOSTIC SCORES

SOFA ≥ 7
 SOFA ≥ 19
 mSOFA ≥ 7
 mSOFA ≥ 19
 NHOF ≥ 2
 Child-Pugh stage C
 CLIF-SOFA ≥ 15
 Increase in SOFA on day-3
 MELD ≥ 13
 MELD ≥ 26
 APACHE II ≥ 30
 APACHE II ≥ 50



OR= 3.763 (1.821-7.774); $p < 0.0001$; n=266/347
 OR=2.350 (0.458-12.046); $p = \text{NS}$; n=7/377
 OR=5.485 (2.804-10.728); $p < 0.0001$; n=184/331
 OR=5.090 (0.868-29.833); $p = \text{NS}$; n=11/331
 OR=2.180 (1.178-4.035); $p = 0.001$ n=124/331
 OR=2.432 (1.443-4.098); $p < 0.001$ n=231/324
 OR=1.537 (0.515-4.607); $p = \text{NS}$; n=56/334
 * OR=0.799 (0.021-30.919); $p = \text{NS}$; n=50/112
 OR=2.363 (1.138-4.910); $p = 0.021$; n=276/318
 OR=3.971 (1.919-8.218); $p < 0.001$; n=103/318
 OR=6.944 (1.576-37.037); $p = 0.011$; n=21/213
 OR=13.684 (1.741-107.557); $p = 0.010$; n=1/213

Discussion (1)

- Confirmation de l'effet « période » pour la mortalité en réanimation.
- La mortalité en réanimation est mieux prédite par le score SOFA.
- Quid de l'évaluation séquentielle? Das et al, Crit Care 2010; Gustot et al, Hepatology 2015
- A l'exception de l'hémorragie liée à l'HTP, les motifs d'admission, les défaillances d'organes et les thérapeutiques de suppléance ne préjugent pas *a priori* du pronostic.
- Certains événements (SRIS/sepsis) sont capables de prédire la mortalité à court et moyen terme.

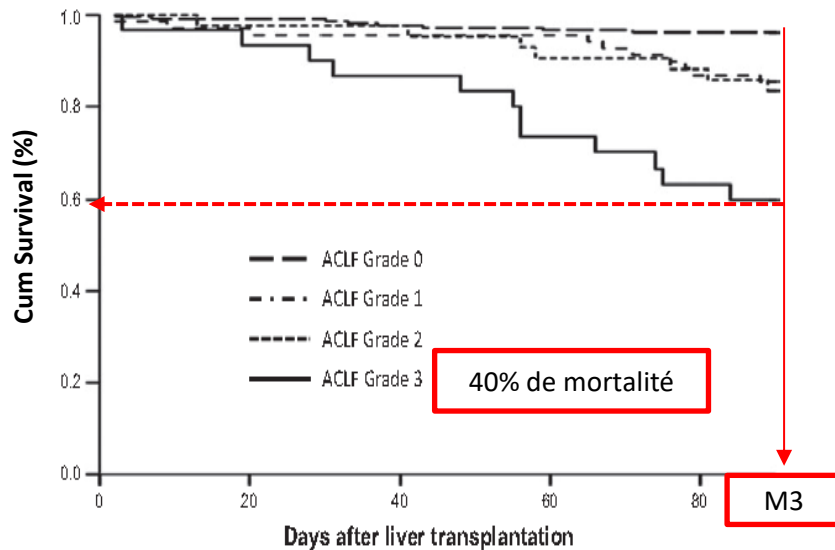
Discussion (2)

- « ACLF » non étudiée
- Les **scores « foie »** calculés à l'admission, ou la présence d'une défaillance rénale initiale sont **prédictifs de la mortalité à 6 mois des survivants** à la réanimation **qui reste très élevée**
- **Faible accès à la transplantation** hépatique

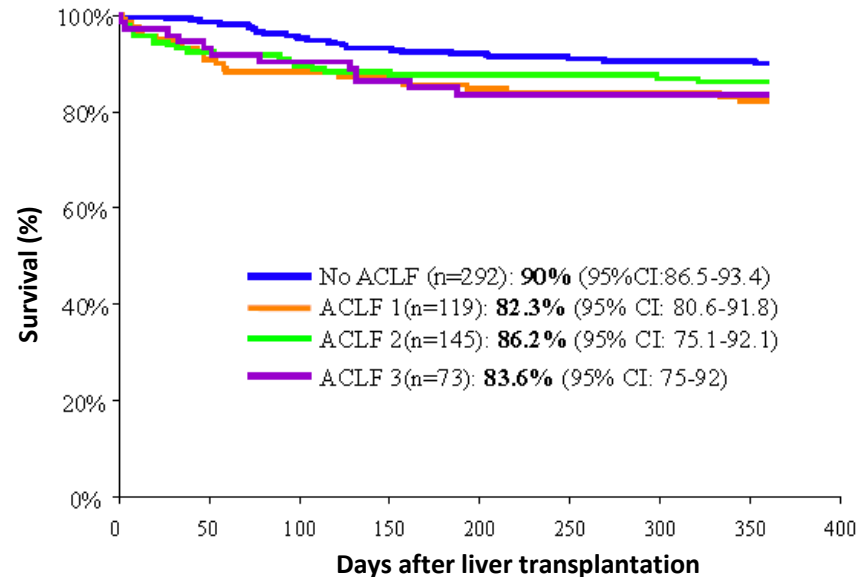
Discussion (3)

Le concept de futilité doit être mis en perspective

- Ne pas transplanter par excès: pénurie d'organes
- La transplantation hépatique donne des résultats acceptables dans cette population



Levesque *et al*, Liver Int 2017



Artru F *et al*, J Hepatol 2017



« too sick to be transplanted? »

« the earliest is the best »

Discussion (4)

Chez qui ne faut-il pas aller trop loin?

Indications de **Transplantation Hépatique** chez l'adulte et l'enfant

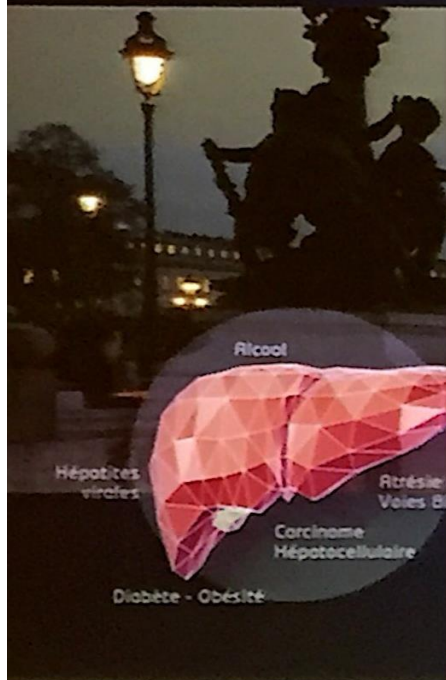
Parmi les propositions de recommandations:

1/ Contre-indication à la TH si **MELD > 35** et **2 ou 3 critères** parmi les suivants: (a) VM (b) EER (c) **infection non contrôlée**

2/ Contre-indication à la TH si **ACLF grade 3**.

Reconsidérer l'indication entre J3 et J7 si diminution du grade d'ACLF

3/ Contre-indication à la TH quel que soit le MELD si **SDRA (PaO₂/FiO₂ ≤ 200)**



Conclusions

- Les survivants à la réanimation devraient être **évalués systématiquement et précocement pour la transplantation hépatique**, sous réserve de l'absence de lourdes comorbidités.
- Le score de **MELD calculé à l'admission** en réanimation **permet d'identifier ces patients** potentiellement candidats à la greffe.
- **L'admission en réanimation** du patient cirrhotique devrait être considérée **avant le stade de la défaillance multi-viscérale**.