



Actualités en réanimation, Lyon, 17 novembre 2022



Que retenir de 2022?

Réanimation hépatique

Emmanuel Weiss

Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Beaujon, DMU PARABOL, AP-HP. Nord , Clichy

Unité de réanimation hépato-digestive

UMR_S1149, CRI, Inserm et Université de Paris

Equipe Réponses inflammatoires et stress dans les maladies chroniques du foie



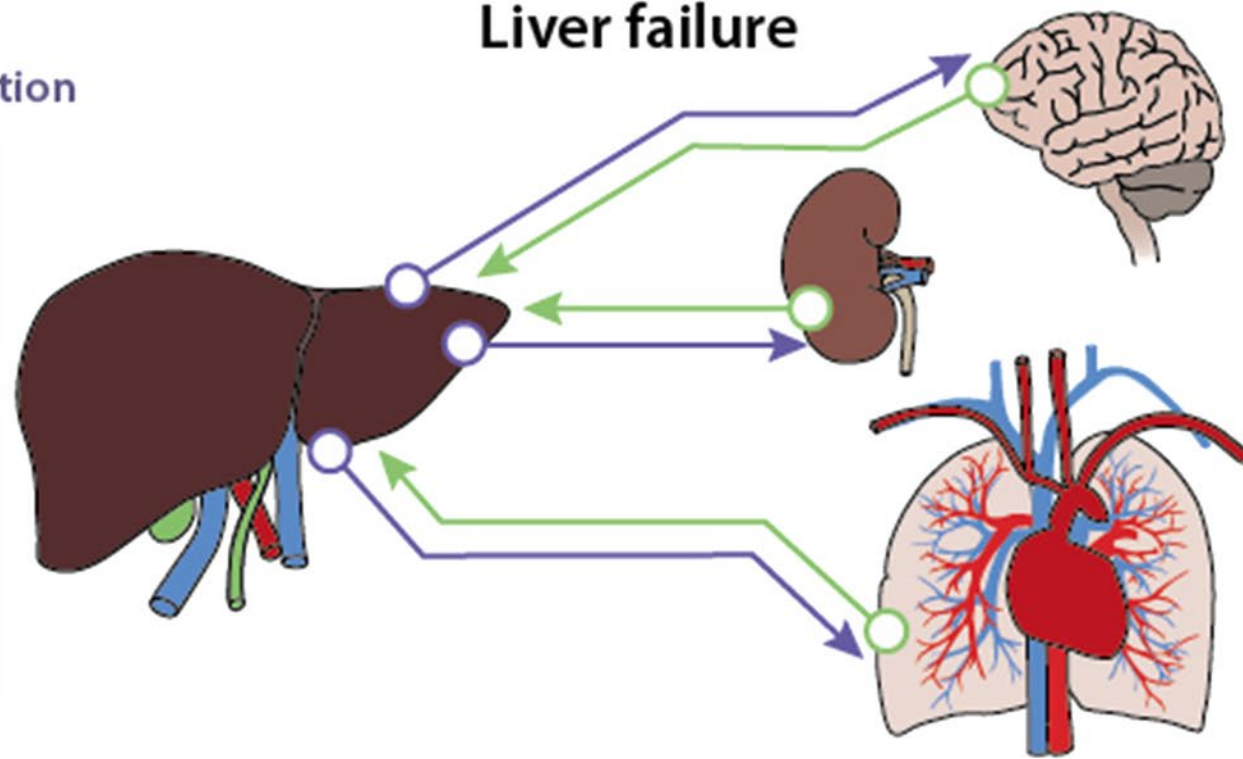
Liens d'intérêt

Conférences

- MSD
- Akcea therapeutics
- LFB

Réanimation hépatique...

Liver failure



secondary to extrahepatic insult

as trigger for clinical deterioration

Acute Liver Failure (ALF)

Incidence (ICU) <1%
Mortality 23 - 53%

Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)

Incidence (ICU) 1 - 5%
Mortality 13 - 86%
(depending on ACLF severity)

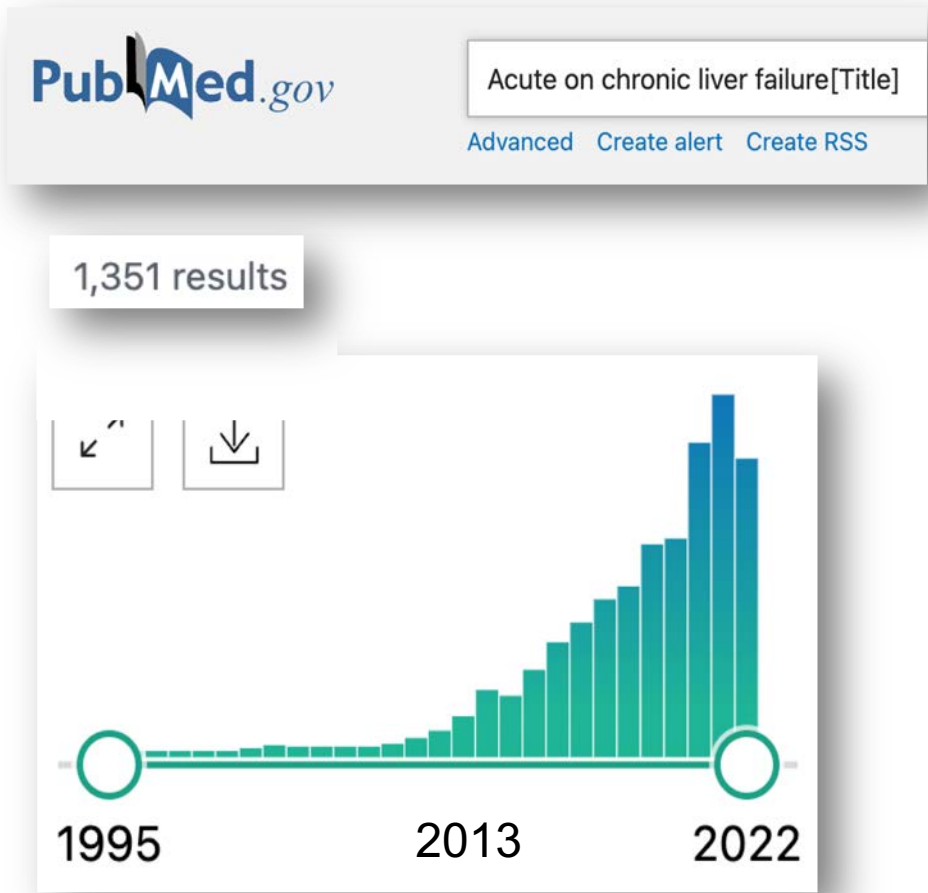
Cholestasis

Incidence (ICU) 11 - 36%
Mortality 27 - 48%

Hypoxic Liver Injury (HLI)

Incidence (ICU) 1 - 18%
Mortality 40 - 60%

Acute on chronic liver failure

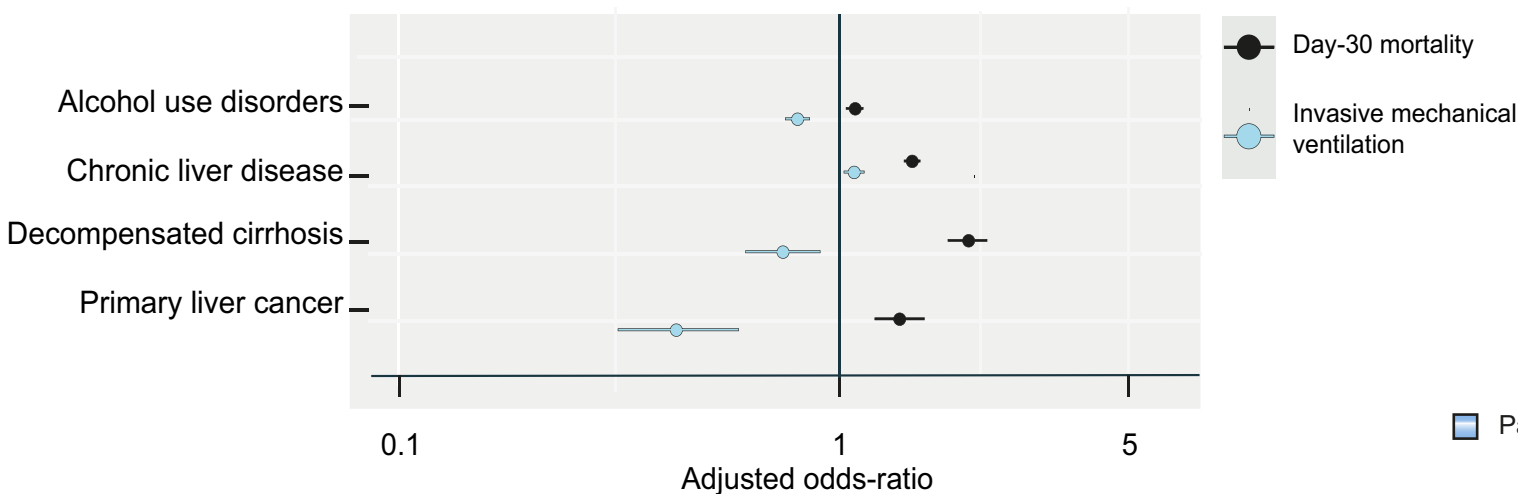


Definition	Grade ACLF	Mortalité à J28 (%)
<ul style="list-style-type: none">Pas de défaillances d'organe	Pas d'ACLF	4.7
<ul style="list-style-type: none">Défaillance rénale1 défaillance non-rénale + 1 atteinte neuro ou rénale sans défaillance	ACLF-1	22.1
2 défaillances d'organe	ACLF-2	32.0
≥ 3 défaillances d'organe	ACLF-3	78.6

Moreau et al. Gastroenterology 2013;144:1426-37

Pas le même accès aux soins que les autres....

Multivariate risks of mechanical ventilation and day-30 in-hospital mortality after COVID-19 in France 2020 (N = 259,110)

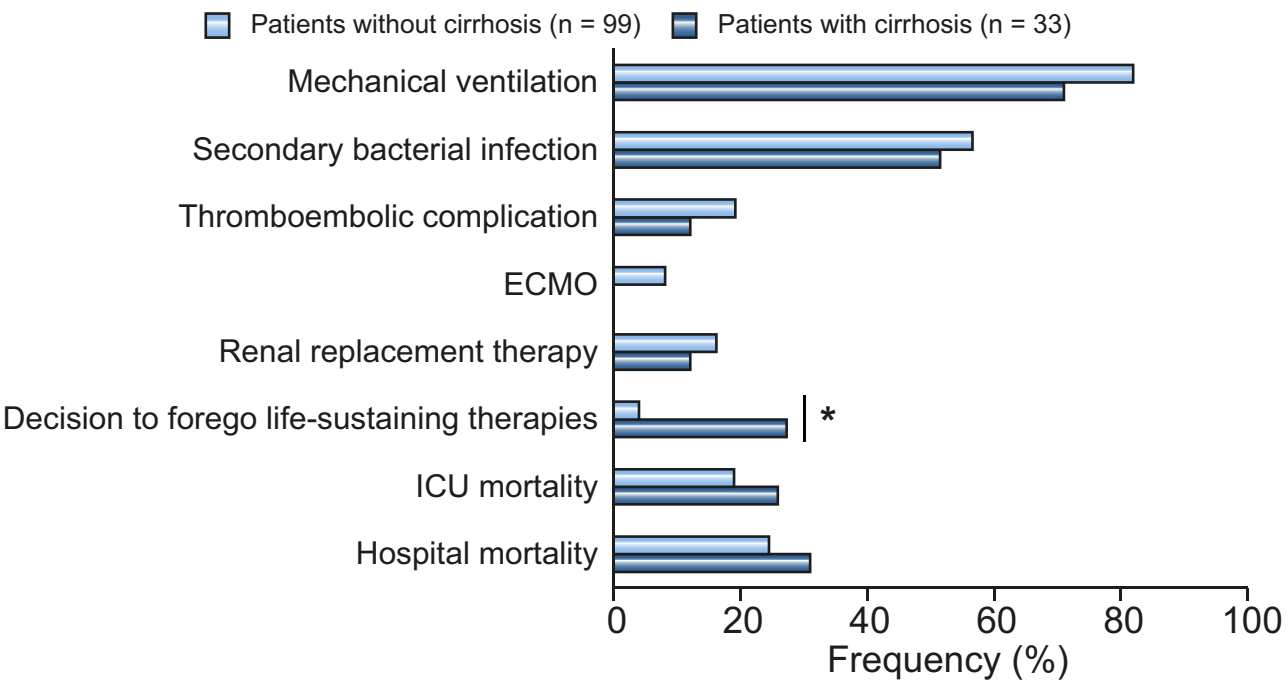


Données PMSI nationales de 2020
Régression logistique ajustée sur age, sexe, obésité, comorbidité, HTA

Mallet et al. J Hepatol 2021

Etude ancillaire COVID ICU
Cas-témoin (SOFA respi, age, sexe, obésité, diabète)

Giabiconi et al. J Hepatol 2022

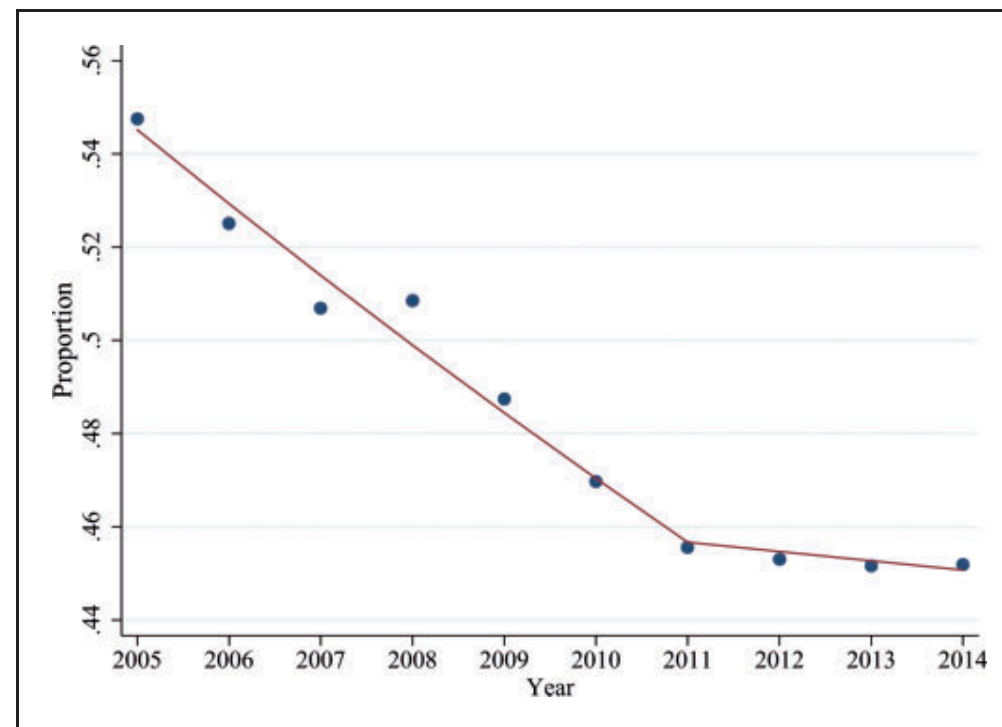
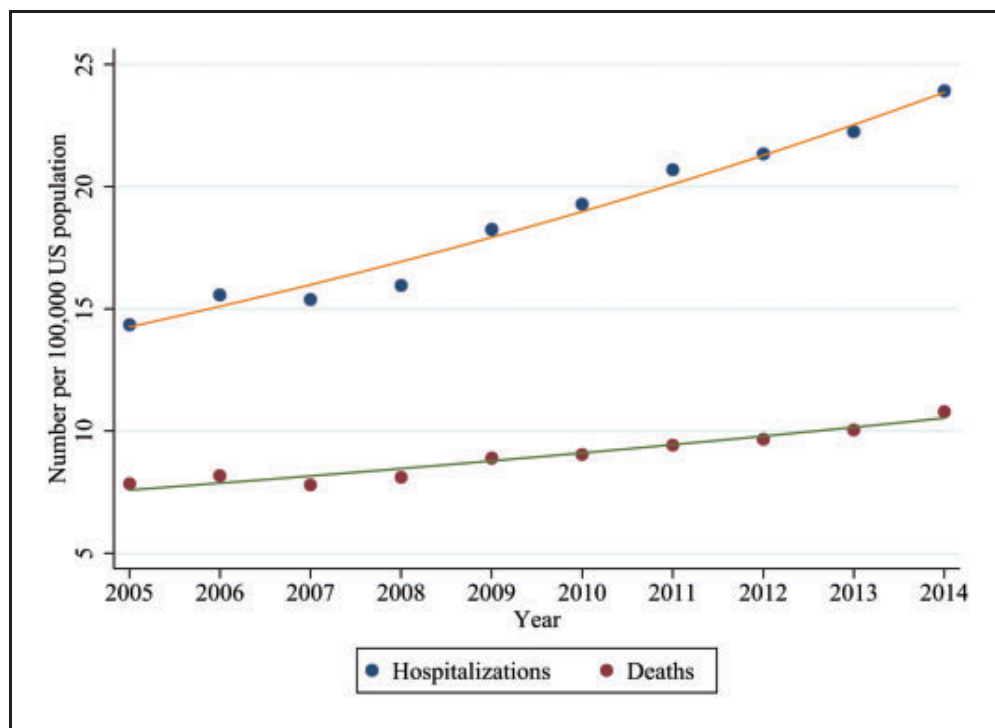


Trends and outcomes of mechanically ventilated cirrhotic patients in the United States from 2005–2014

Kyle Cheung¹, Jonathan F Mailman^{1,2,3} , Jennifer J Crawford⁴,
Constantine J Karvellas⁵ and Eric Sy^{1,2} 

1,979,871 patients ventilés entre 2005 et 2014
91,307 cirrhotiques (4,7%)

Analyse retrospective US National Inpatient sample



Particularités de prise en charge du patient cirrhotique en réanimation?

Hémorragie digestive liée à l’HTP: nouveautés changements

Recommandation	Niveau de preuve Force de la reco
Intuber (trouble de conscience, vomissements incoercibles)/extuber précocément	D1
En cas de suspicion, débuter traitement vasoactif asap pour 2-5j	A1
Débuter une antibioprophylaxie	A1
- Ceftriaxone	A1
- Plus large spectre si suspicion de résistance bactérienne	A1
Prévention/traitement de l’encephalopathie par lactulose et lavement	B1/D1
Systématiquement rechercher un sepsis comme facteur déclenchant et instaurer une antibiothérapie au moindre doute	A1

Hémorragie digestive liée à l’HTP: nouveautés changements

Recommandation	Niveau de preuve Force de la reco
Intuber (trouble de conscience, vomissements incoercibles)/extuber précocément	D1
En cas de suspicion, débuter traitement vasoactif asap pour 2-5j	A1
Débuter une antibioprophylaxie	A1
- Ceftriaxone	A1
- Plus large spectre si suspicion de résistance bactérienne	A1
Prévention/traitement de l’encephalopathie par lactulose et lavement	B1/D1
Systématiquement rechercher un sepsis comme facteur déclenchant et instaurer une antibiothérapie au moindre doute	A1
Réaliser l’endoscopie dès que possible en cas d’instabilité hémodynamique (12h sinon)	B1
Poudres hémostatiques (hemospray) non indiquées	A1
Arrêter les IPP après l’endoscopie si contrôle du saignement	D2
Recommencer la nutrition dès que possible	D2

Hémorragie digestive liée à l'HTP: nouveautés changements

Recommandation	Niveau de preuve Force de la reco
Indication à un TIPS préemptif dans les 72h si Child B>7 ou C<14 et saignement actif à l'endoscopie initiale	A1
En cas d'ACLF, ne pas considérer l'encephalopathie comme une contre indication	B1
En cas d'hémorragie réfractaire, sonde de tamponnement ou stent métallique (+safe) dans l'attente d'un TIPS de sauvetage (ttt de référence)	B1
Le TIPS peut être futile si Child>13 ou MELD>30 et lactate>12 si pas de projet de TH	B1

Hémorragie digestive liée à l'HTP: nouveautés changements

Recommandation	Niveau de preuve Force de la reco
Indication à un TIPS préemptif dans les 72h si Child B>7 ou C<14 et saignement actif à l'endoscopie initiale	A1
En cas d'ACLF, ne pas considérer l'encephalopathie comme une contre indication	B1
En cas d'hémorragie réfractaire, sonde de tamponnement ou stent métallique (+safe) dans l'attente d'un TIPS de sauvetage (ttt de référence)	B1
Le TIPS peut être futile si Child>13 ou MELD>30 et lactate>12 si pas de projet de TH	B1
Objectif du traitement: diminuer l'HTP plutôt que corriger les anomalies de coagulation	B1
- Hémoglobine cible: 7-8g/dL	B1
- Les test de coag (TP/INR) ne reflètent pas l'hémostase des patients	B1
- Transfusion de PFC non recommandée	D2
- Correction des plaquettes et du fibrinogène a cas par cas	A1
- F VIIa recombinant et Acide tranexanique non recommandés	

Résistance bactérienne

Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis

Cohorte de 486 patients à Barcelone
Ecouvillonnage à l'admission puis toutes les semaines

FdR de colonisation spécifique:
score APACHE
Prophylaxie par norfloxacin (OR:4,05)

	All patients (n = 486)	Patients without cirrhosis (n = 357)	Patients with cirrhosis (n = 129)	p value
Rectal colonization by MDROs (n patients/%)	159 (32.7)	104 (29.1)	55 (42.6)	0.005
At ICU admission	102 (21.0)	65 (18.2)	37 (28.7)	0.01 [#]
During ICU admission*	33 (6.8)	23 (6.4)	10 (7.8)	n.s.
Type of MDROs (n patients/%)				
MDR bacteria (n patients/%)	116 (23.8)	78 (21.8)	38 (29.5)	0.08
ESBL-producing <i>E. coli</i>	62 (12.8)	38 (10.6)	24 (18.6)	0.02
ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i>	36 (7.4)	22 (6.2)	14 (10.9)	0.08
XDR bacteria (n patients/%)	43 (8.8)	26 (7.3)	17 (13.2)	0.04
ESBL+Oxa-48 producing <i>K. pneumoniae</i>	24 (4.9)	14 (3.9)	10 (7.8)	0.09

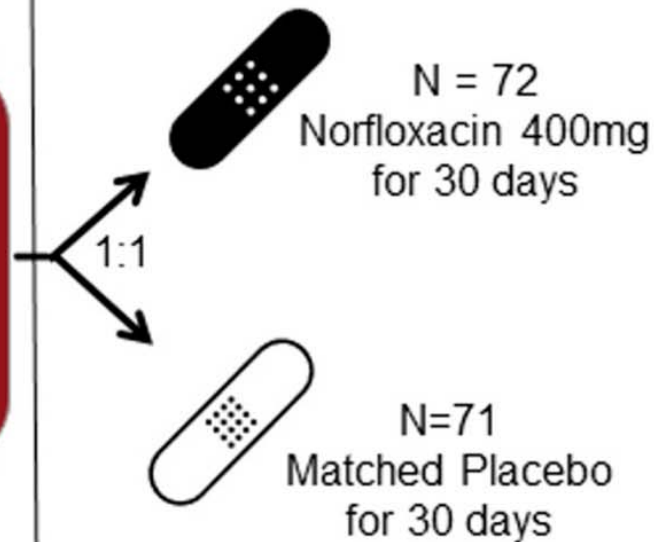
- Risque d'infection à MDRO chez les patients colonisés (Risque x 24)
- Infection à MDRO chez les patients colonisés à l'admission ou en cours d'hospitalisation: 40% (vs 6%)

Primary Norfloxacin Prophylaxis for APASL-defined Acute-on-Chronic Liver Failure: A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Trial




Inclusion criteria








Patients with acute-on-chronic liver failure identified by the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) criteria

Interventions



Results

			P
At day 30	18.1%	33.8%	0.03
At day 90	46%	62%	0.02

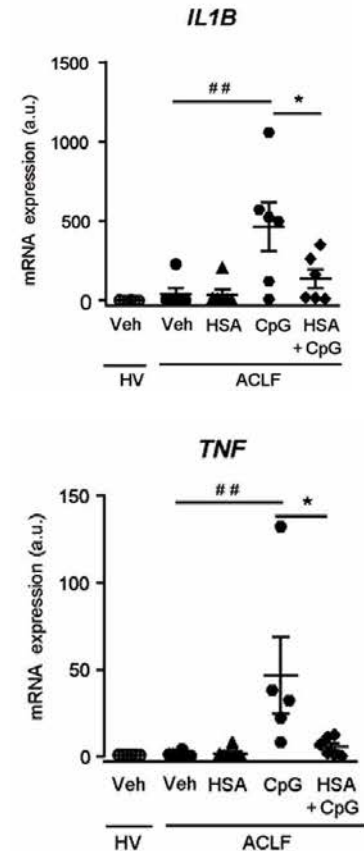
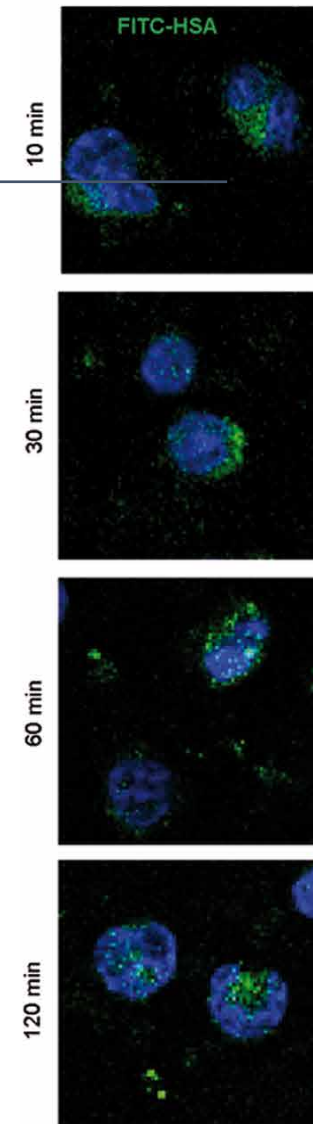
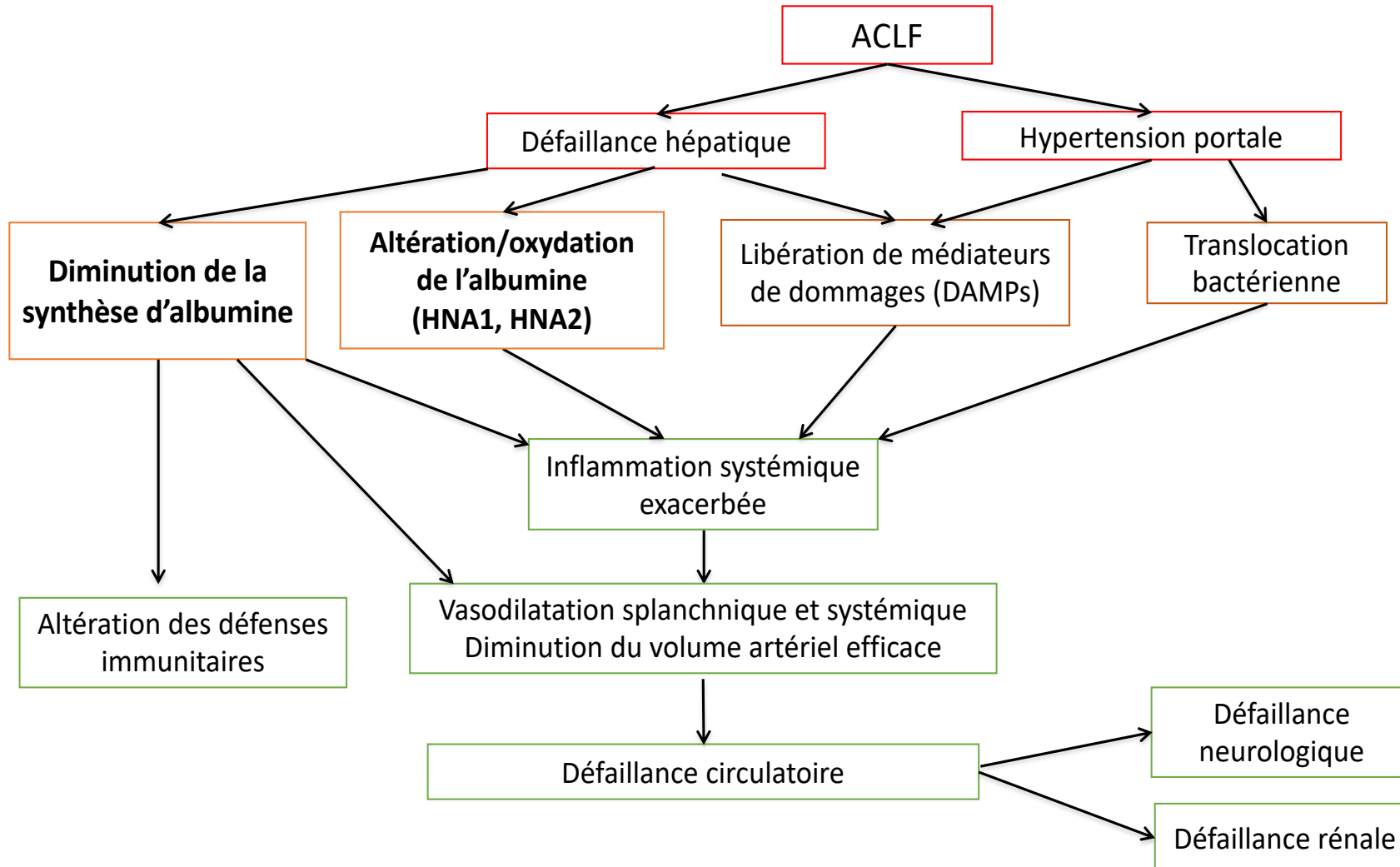
-  Transplant-free survival with 
-  HE/Endotoxin with 
-  Multi-drug resistant organisms-30%
-  Candiduria with 

Kulkarni et al. *Am J Gastroenterol*. 2021. doi:10.14309/ajg.0000000000001611

AJG The American Journal of
GASTROENTEROLOGY

A mettre en perspective avec les deux articles récemment publiés dans JAMA...

Rationnel de l'albumine dans l'ACLF



Autophagie non canonique

A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis

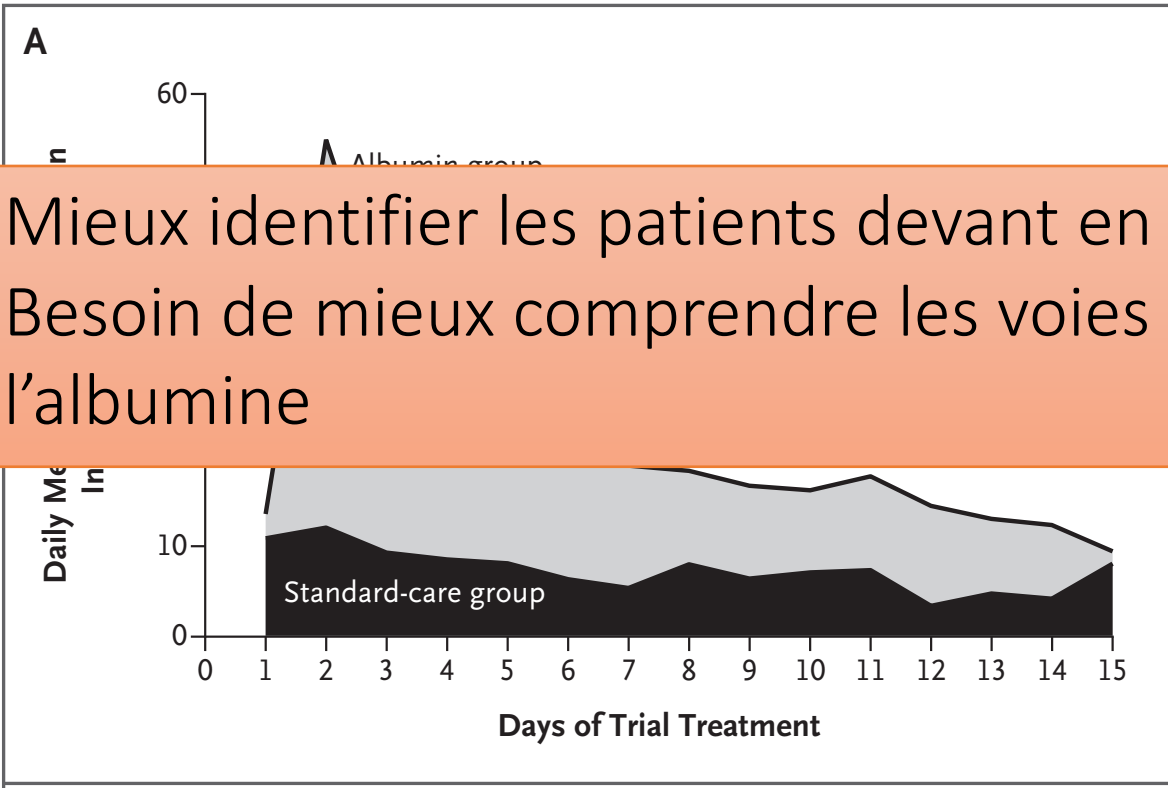
Louise China, Ph.D., Nick Freemantle, Ph.D., Ewan Forrest, M.D., Yiannis Kallis, Ph.D., Stephen D. Ryder, D.M., Gavin Wright, Ph.D., Andrew J. Portal, M.D., Natalia Becares Salles, Ph.D., Derek W. Gilroy, Ph.D., and Alastair O'Brien, Ph.D., for the ATTIRE Trial Investigators*

NEJM 2021

777 patients hospitalisés pour décompensation
10% de défaillance d'organe

- Albumine 20% pour alb>30g/l jusqu'à J14 ou sortie
- Standard Care

12% défaillances d'organe, 25% d'infection
CJP composite: Incidence d'infection, dysfonction rénale ou décès entre J3 et J14



NS sur le CJP: 29,7 vs 30,2%

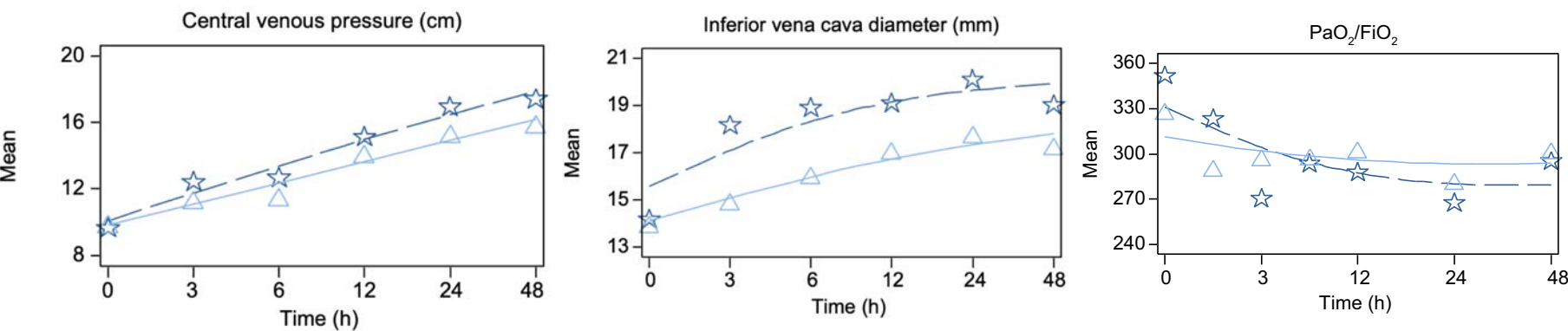
Mieux identifier les patients devant en bénéficier
Besoin de mieux comprendre les voies de signalisation anti-inflammatoires de l'albumine

Plus d'évènements indésirables graves dans le groupe albumine (OAP/surcharge: 6% vs 1%)

A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]

100 patients avec sepsis + hypoTA
40% de pneumonie, 58% documentation
CJP: correction de l’hypoTA à H3
Albu 20% 0.5-1.0 g/kg vs Plasmalyte (30ml/kg) sur 3h
Volume sur 3 h: 280 ml vs 1720 mL

	Intention-to-treat analysis			Per-protocol analysis		
Primary outcome	20% albumin (n = 50)	Plasmalyte (n = 50)	p value	20% albumin (n = 39)	Plasmalyte (n = 50)	p value
Reversal of hypotension at 3 hours	31 (62)	11 (22)	<0.001	23 (59)	11 (22)	<0.001
Secondary outcomes						
Reversal of hypotension						
6 hours	33 (66)	14 (28)	<0.001	25 (64)	14 (28)	0.001
12 hours	38 (76)	15 (30)	<0.001	30 (77)	15 (30)	<0.001
24 hours	40 (80)	29 (58)	0.017	32 (82)	29 (58)	0.015
48 hours	40 (80)	36 (72)	0.35	32 (82)	36 (72)	0.27
Dialysis						
Need for dialysis at day 7	24 (48)	31 (62)	0.16	15 (38)	31 (62)	0.03
Time to initiation of dialysis (in hours)	97.76± 63.5	68.13±47.79	0.06	84.25±49.19	68.13±47.79	0.29
Mortality (Log-rank, p value)						
*28-day	29 (58)	31 (62)	0.68	20 (51)	31 (62)	0.31
Length of stay in the intensive care unit (days)	5.68±4.93	6.76±5.91	0.32	4.56±3.99	6.76±5.91	0.049
Duration of hospital stay (days)	11.46±5.75	11.84±6.51	0.76	7.15±3.84	8.84±6.51	0.15

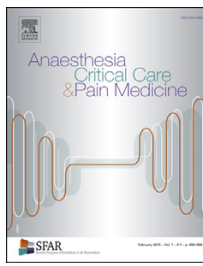


22% Interruption albumine
Surcharge hydrosodée
12% OAP

Management of liver failure in general intensive care unit☆☆☆

Anaesth Crit Care Pain Med 39 (2020) 143–161

C. Paugam-Burtz^{1,2}, E. Levesque^{3,4}, A. Louvet⁵, D. Thabut⁶, R. Amathieu^{7,8},
C. Bureau^{9,10,11}, C. Camus¹², G. Chanques¹³, S. Faure¹⁴, M. Ferrandière¹⁵, C. Francoz^{16,17},
A. Galbois¹⁸, T. Gustot^{19,20}, C. Ichai²¹, P. Ichai^{22,23,24}, S. Jaber²⁵, T. Lescot²⁶,
R. Moreau^{27,28,29,30}, S. Roullet^{31,32}, F. Saliba³³, T. Thévenot³⁴, L. Velly^{35,36}, E. Weiss^{37,38,*}



R7.1 – In cirrhotic patients hospitalised in the ICU, we recommend the use of a concentrated albumin infusion after high-volume paracentesis (more than 4 to 5 litres of ascites fluid removed)

GRADE 1+, STRONG AGREEMENT

R7.2 – In patients with cirrhosis hospitalised in the ICU, we suggest that concentrated albumin infusions should be used in the event of spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

GRADE 2+, STRONG AGREEMENT

Ponction d'ascite

Réduction de la dysfonction circulatoire, de l'insuffisance rénale et de la mortalité

Bernardi et al. Expert Rev Gastro 2017

Infection du liquide d'ascite

Cefotaxime seul vs Cefotaxime + Albumine 20 % (1,5 g/kg puis 1 g/Kg 3j): ETR et méta-analyse

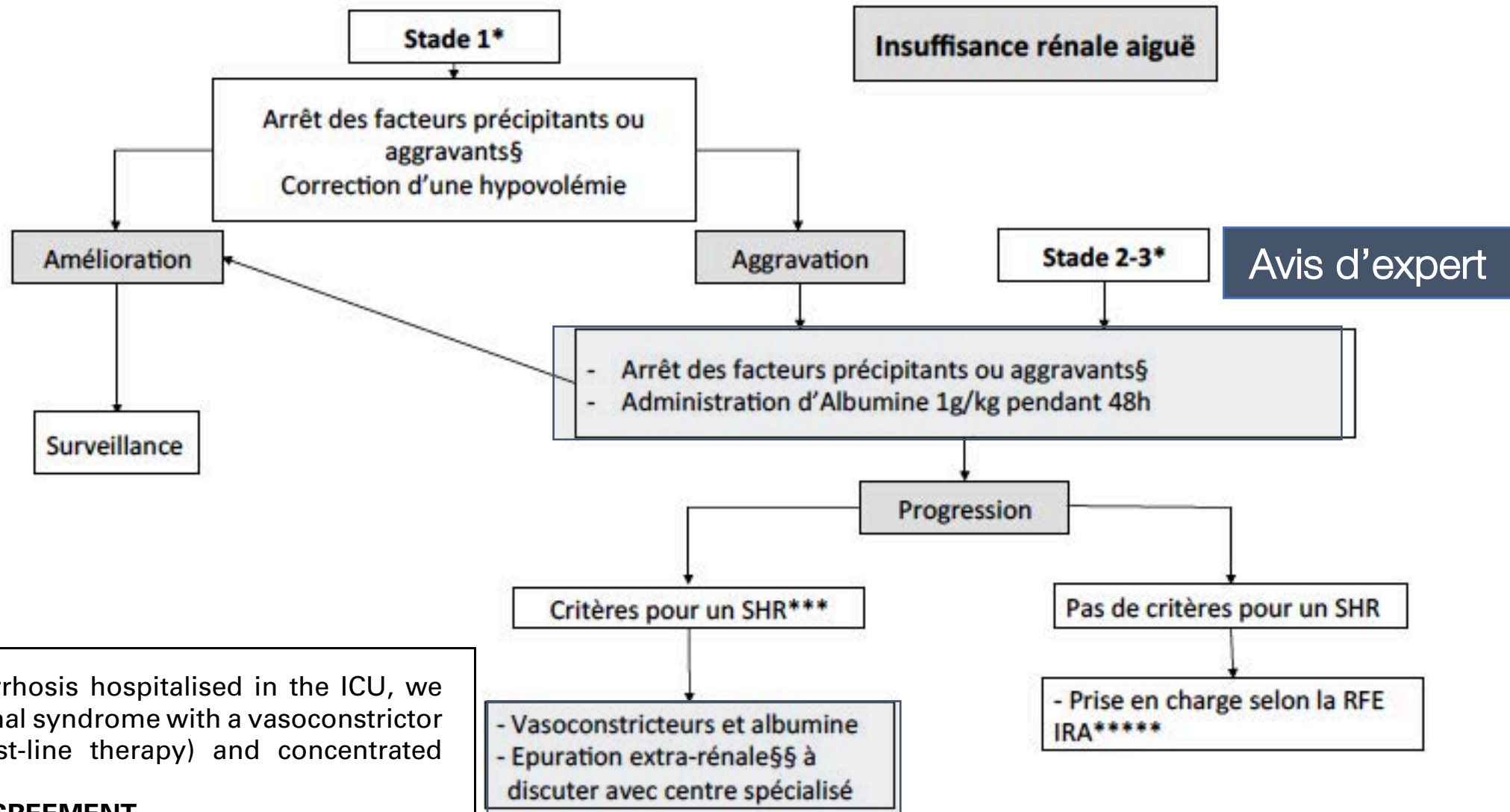
- ↘ mortalité
- ↘ insuffisance rénale

Sort P. et al. New Engl J Med 1999

Salerno et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013

C. Paugam-Burtz^{1,2}, E. Levesque^{3,4}, A. Louvet⁵, D. Thabut⁶, R. Amathieu^{7,8},
C. Bureau^{9,10,11}, C. Camus¹², G. Chanques¹³, S. Faure¹⁴, M. Ferrandière¹⁵, C. Francoz^{16,17},
A. Galbois¹⁸, T. Gustot^{19,20}, C. Ichai²¹, P. Ichai^{22,23,24}, S. Jaber²⁵, T. Lescot²⁶,
R. Moreau^{27,28,29,30}, S. Roulet^{31,32}, F. Saliba³³, T. Thévenot³⁴, L. Velly^{35,36}, E. Weiss^{37,38,*}

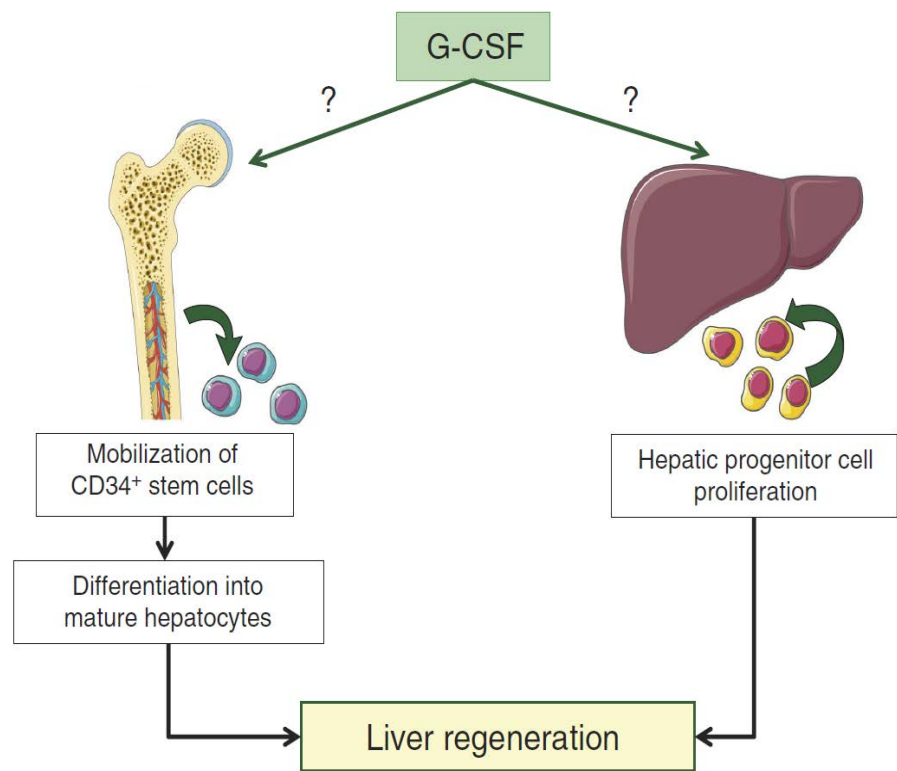
Prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë



R5.2 – In patients with cirrhosis hospitalised in the ICU, we suggest treating hepatorenal syndrome with a vasoconstrictor agent (terlipressin as first-line therapy) and concentrated albumin

GRADE 2+, STRONG AGREEMENT

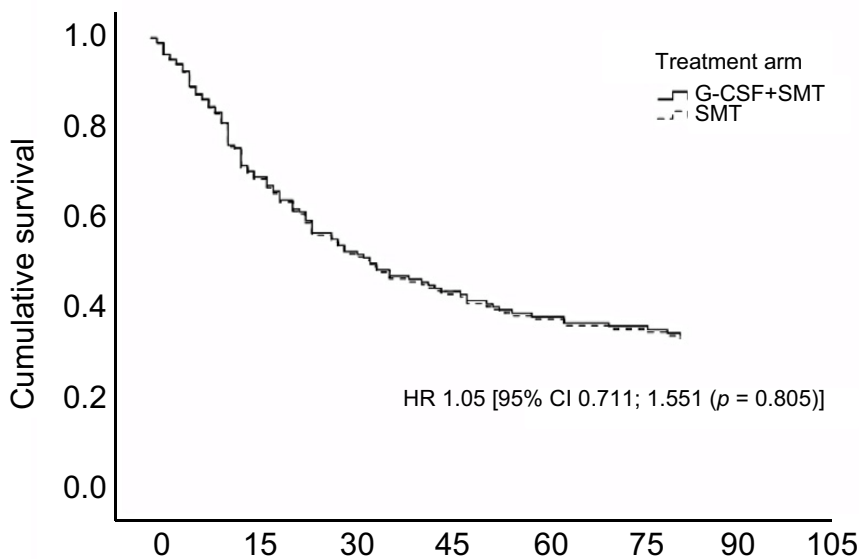
Thérapeutiques spécifiques



Moreau & Rautou. Am J Gastroentrol 2014;109:1424-6.

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to treat acute-on-chronic liver failure: A multicenter randomized trial (GRAFT study)

2022



Combination of G-CSF and a TLR4 inhibitor reduce inflammation and promote regeneration in a mouse model of ACLF


2022

Développement de la transplantation des patients cirrhotiques en soins critiques en Europe

European Liver Transplant Registry: 18 mois (01/2018-06/2019)

Pays	Centres	Nombre de TH	TH pour ACLF	TH pour ACLF 2/3
Allemagne	2	85	27 (65%)	17 (42%)
France	4	613	106 (33%)	85 (27%)
Espagne	2	229	13 (12,8)	5 (5%)
Royaume-Uni	2	495	11 (4%)	8 (3%)
Italie	7	891	63 (18%)	39 (14%)

Survie post-TH différente des patients cirrhotiques en soins critiques

Auteur	Période de l'étude	n	Survie à un an		
			ACLF grade 1	ACLF grade 2	ACLF grade 3
Levesque	2008-2013	30	77	79	44
Moon	1998-2010	190		72	76
Artru	2008-2014	73		86	83
Thuluvath	2002-2016	677		87	80
Sundaram	2005-2016	21,269		88	82
Artzner	2007-2017	152		-	67
Belli	2018-2019	234		82	78

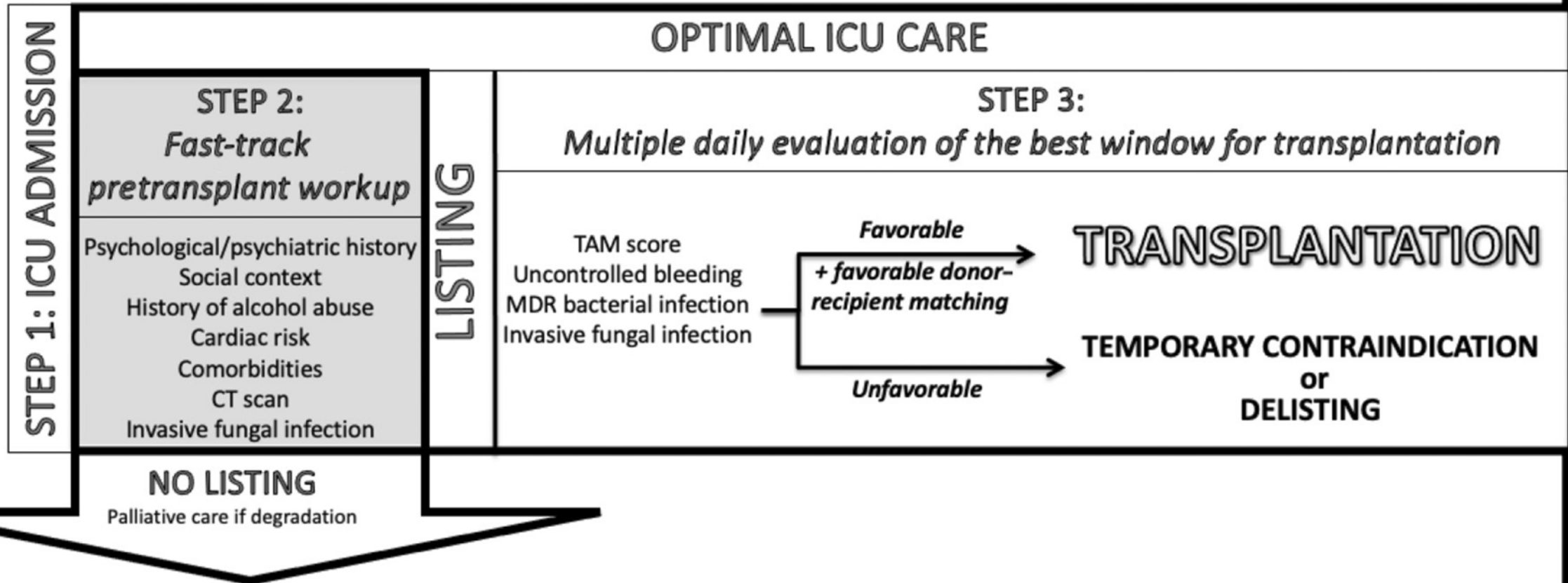


Biais de pré-sélection des patients
Identifier les patients trop graves

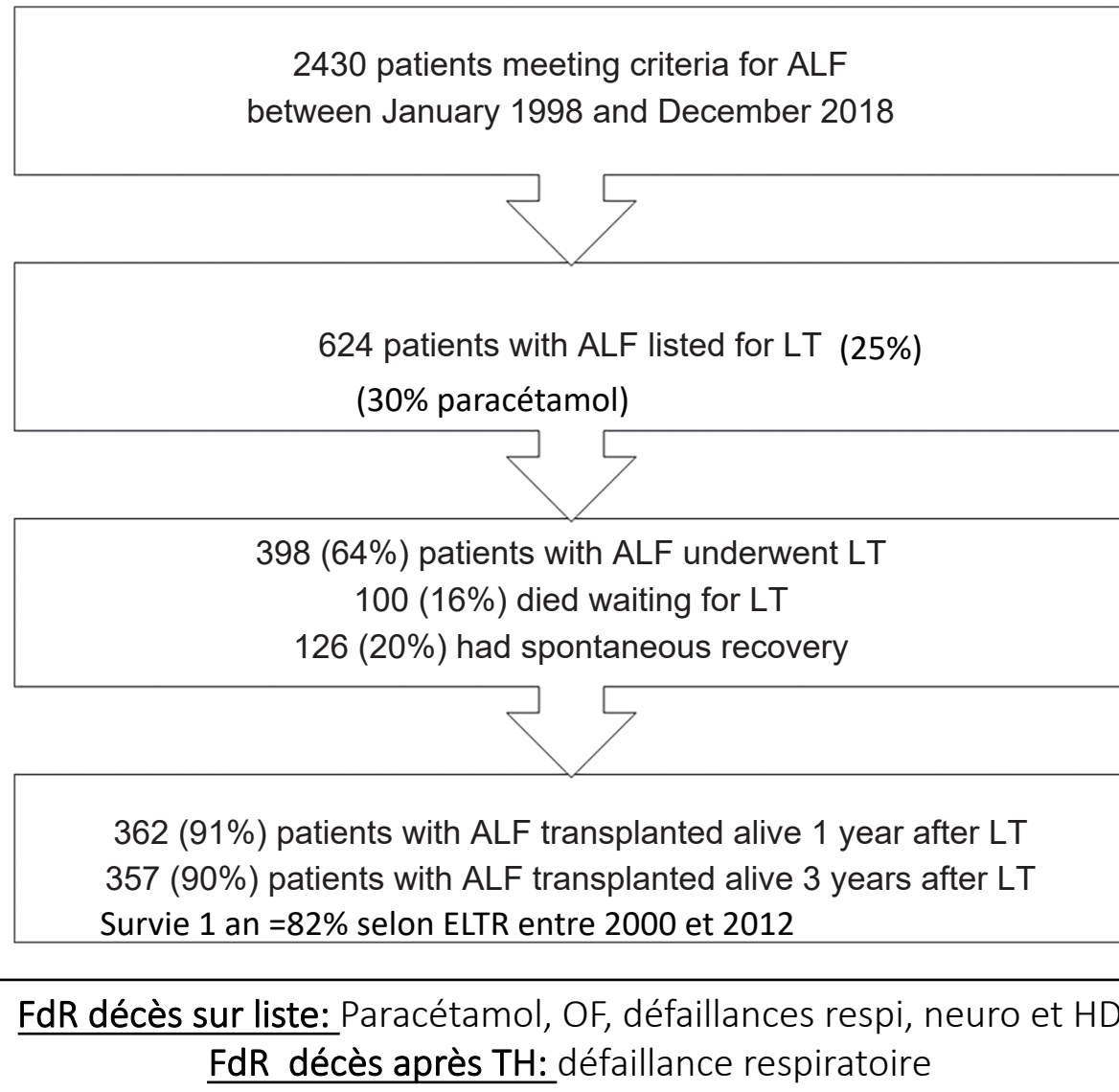
(fragilité, sepsis persistant, défaillance respiratoire, circulatoire, délai, qualité greffon)

Weiss et al. Transplantation 2021

Prioriser les patients cirrhotiques hospitalisés en réanimation pour l'attribution des greffons?



Amélioration du pronostic de l'insuffisance hépatique aiguë



Survie sans TH

1190 IHA au paracétamol sur 21 ans

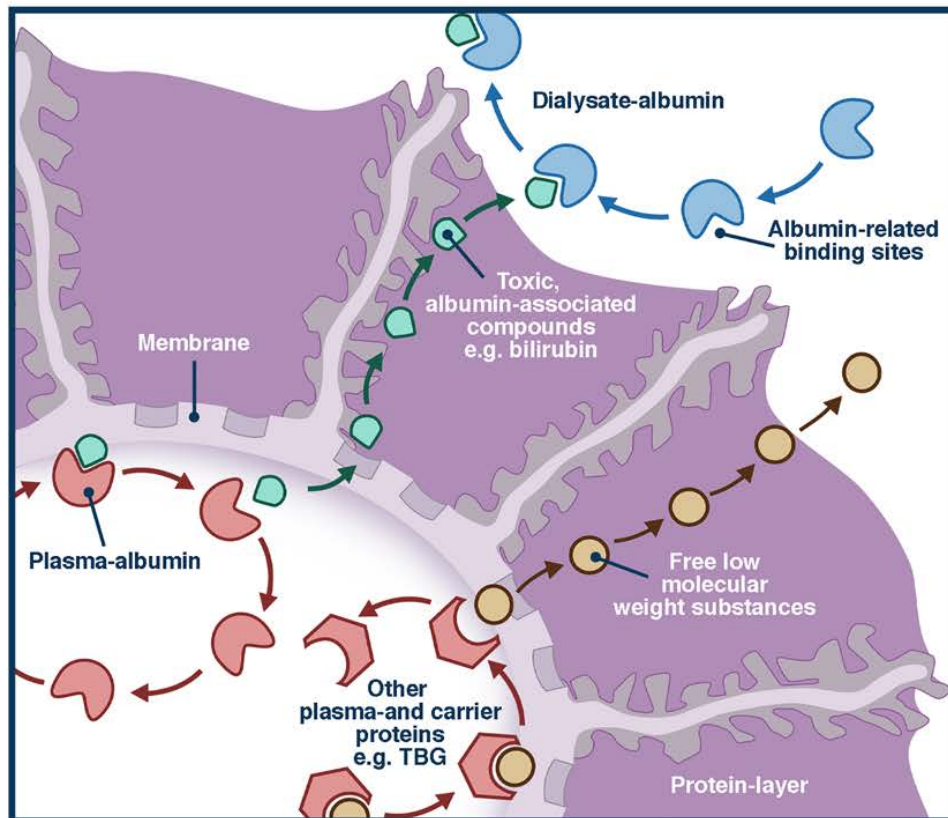
- Comparaison période récente (2008-2018) vs ancienne (1998-2008)
- ↑ survie à J21 sans TH 70 % vs 62%
- ∟ HTIC: 51% vs 30%
- ∟ décès lié à l'œdème cérébral: 4,5% vs 11,6%
- ↑ EER continue: 22% vs 7%
- ∟ HDI: 14 vs 31%
- Pas d'effet du profil psychosocial
- EER continue associée à ↑ survie à J21 sans TH après ajustement sur sévérité (coma, vasopresseurs)

Consensus sur les indications des systèmes de suppléances hépatiques

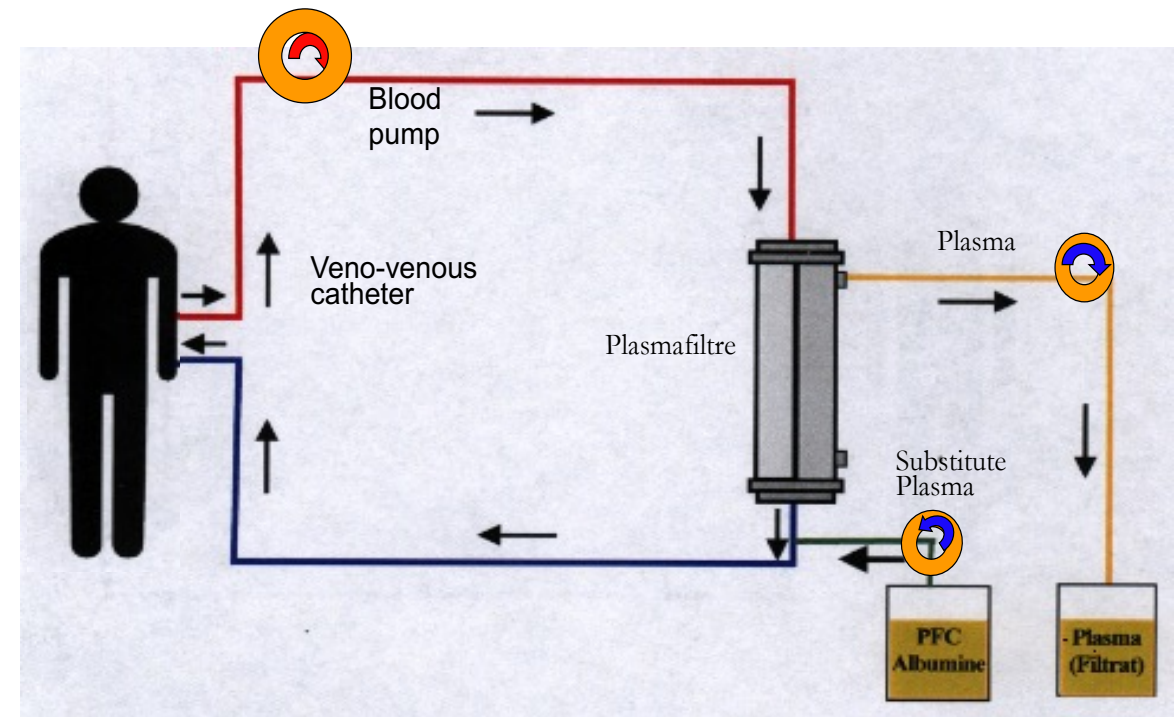
- Echanges plasmatiques

Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts

Dialyse à l'albumine (MARS)



Echanges plasmatiques



Systèmes de suppléances hépatiques / Echanges plasmatiques

Données de la littérature sur le MARS	Recommandations (niveau de preuve)
Bénéfice sur encéphalopathie hépatique (hémodynamique?), prurit refractaire, paramètres biologiques de fonction rénale et de cholestase	
Amélioration de la survie à J21 dans l'IHA au paracétamol	Peut être considéré comme un pont vers la TH, surtout si lié au paracétamol (modéré)
Pas d'amélioration de la survie à 6 mois ou 1 an	
<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'amélioration après installation - Plusieurs séances 	<ul style="list-style-type: none"> • Positionnement difficile (attribution des greffons rapide) • Affaire de centres experts • Pas d'indication dans l'hépatite hypoxique
Contre-indiqué en cas de sepsis non contrôlé	
Données de la littérature sur les échanges plasmatiques	Recommandations (niveau de preuve)
Amélioration de la survie globale et de la survie sans TH	Peut être considéré comme un pont vers la TH (modéré)

IG1407 APACHE Study Protocol Review

Effects of Plasma Exchange with Human Serum Albumin 5% (PE-A 5%) on Short-term Survival in Subjects with "Acute-On-Chronic Liver Failure" (ACLF) at High Risk of Hospital Mortality

GRIFOLS

Design: Phase III, multicenter, randomized, controlled, parallel-group, and open-label clinical study.

Sample size: 380 subjects randomized 1:1 (190 SMT + PE-A 5%, 190 SMT group)

Study population: subjects with ACLF-1b, ACLF-2, or ACLF-3a <4 OF

Investigational product: Albutein® 5%

Number of centers: 40 study sites approximately

Au moins 4 séances d'échanges (1,2 MP)
Substitution: 2/3 ou ½ Albumine selon la coagulation

To evaluate the effect of SMT + PE-A5% on 90-day overall survival

CJP

90-day transplant-free survival

28-day overall survival

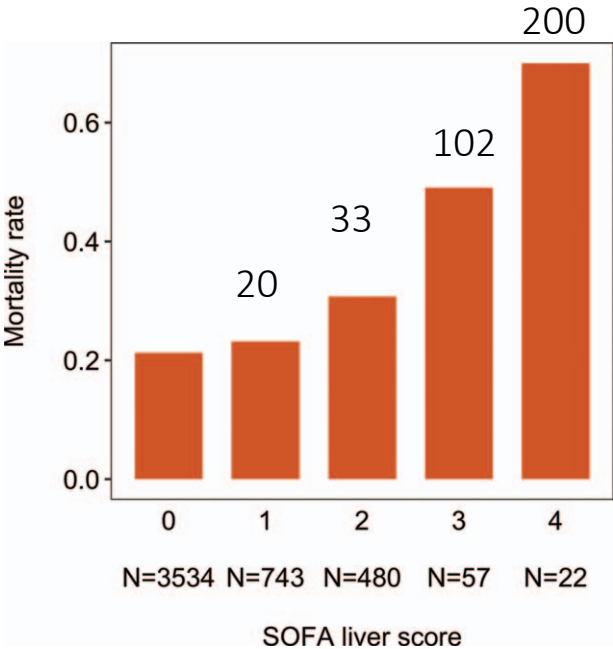
CJS

Sous estimation des conséquences de la cholestase

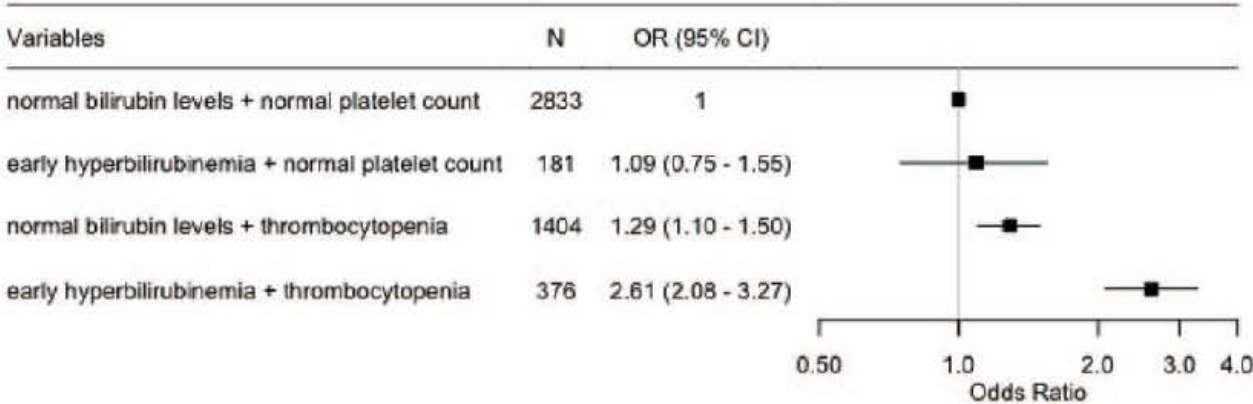
INCIDENCE, CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF EARLY HYPERBILIRUBINEMIA IN CRITICALLY ILL PATIENTS: INSIGHTS FROM THE MARS STUDY

Jenny Juschten,^{*†‡} Lieuwe D. J. Bos,^{§||} Harm-Jan de Grooth,^{†‡} Ulrich Beuers,^{†||}
Armand R. J. Girbes,^{†‡} Nicole P. Juffermans,^{**} Stephan A. Loer,^{*}
Tom van der Poll,^{††‡‡} Olaf L. Cremer,^{§§} Marc J. M. Bonten,^{||||}
Marcus J. Schultz,^{§†||***} and Pieter Roel Tuinman^{†‡}, for the MARS* consortium

Cohorte de 4836 pts admis en réa
Mesure de la Bilirubinémie à H48
11,6% de pts avec une hyperbilirubinémie >33umol/l
Hyperbilirubinémie associée à la sévérité, au sepsis et aux OF



Effect	OR (95% CI)
Hyperbilirubinemia	1.85 (1.53–2.23)
Hyperbilirubinemia, adjusted for: age, immune deficiency, hematologic malignancy, sepsis, use of vasoactive medication, AKI, and ARDS	1.31 (1.06–1.60)



L'exemple de la COVID

LETTER

Secondary sclerosing cholangitis: an emerging complication in critically ill COVID-19 patients

Philippe Meersseman^{1,2}, Joris Blondeel^{3,4}, Greet De Vlieger^{5,6}, Schalk van der Merwe^{7,8} and Diethard Monbaliu^{3,4} on behalf of the Collaborators Leuven Liver Transplant program

2021



- 2,6% vs 0,05% en réa général
- 4% des pts sous VM, 24% des pts sous ECMO
- Etiologies: ischémique, toxique, inflammatoire, SARS-CoV2
- 4 pts: 2 TH et 2 décès

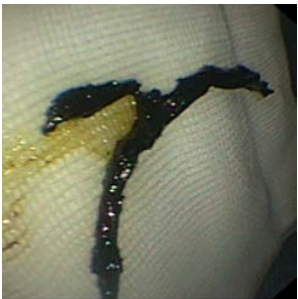
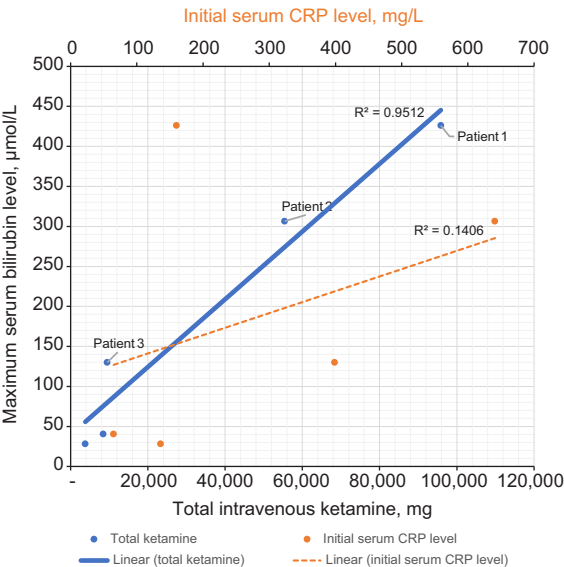
Letters to the Editor



JOURNAL OF HEPATOLOGY

Intravenous ketamine and progressive cholangiopathy in COVID-19 patients

2021



CORRESPONDENCE

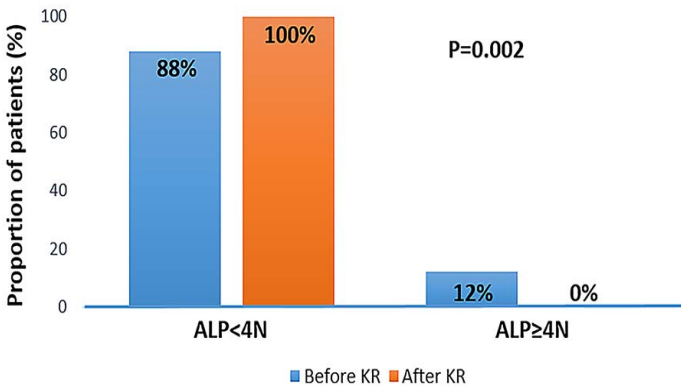
Ketamine-induced cholangiopathy in ARDS patients

Christian de Tymowski^{1,2,3,4}, François Dépret^{1,2,5,6*}, Emmanuel Dudoignon^{1,2,5}, Matthieu Legrand^{5,6,7} and Vincent Mallet^{1,2,8} on behalf of the Keta-Cov Research Group

2021



- Comparaison de 2 périodes
- Libérale: Kétamine 1-3 mg/kg/h
- Restrictive: Kétamine: 0,01-0,05 mg/kg/h



Conclusion

ACLF

- Amélioration du pronostic insuffisante → renforcer la spécificité de la prise en charge
- Hémorragie digestive: prise en charge spécifique de l'hémostase, place du TIPS
- Résistance bactérienne
- Gap entre bénéfices physiopathologiques de l'albumine et les résultats cliniques
- Reste l'ILA, la compensation de l'ascite,
- Vers une priorisation des patients cirrhotiques de réa pour la TH

Insuffisance hépatique aiguë

- Amélioration du pronostic avec et sans TH
- Bénéfice probable de l'EER, place du MARS et de la plasmaphérèse difficile à trouver

Cholestase

- Sous estimée
- Pronostique?, diagnostic?

Figure 1

