

# Transfert transatlantique des hépatites fulminantes vers un centre de transplantation hépatique

## THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 05/04/2017

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

ARRAYAGO Marine

Examineurs de la thèse : M. le Pr Michel CARLES  
M. le Pr Jean ROUDIE  
M. le Dr Christophe DELIGNY  
M. le Dr Papa GUEYE  
M. le Dr Hossein MEHDAOUI  
M. le Dr Dabor RESIERE

Président du Jury

Directeur de thèse

**Administrateur Provisoire de l'Université des Antilles : Jacky NARAYANINSAMY**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE**  
**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO**

<b>- Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Bruno HOEN</b> _____	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Pascal BLANCHET</b> _____	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>André-Pierre UZEL</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Pierre COUPPIE</b> _____	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE
<b>Thierry DAVID</b> _____	<b>Ophtalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Suzy DUFLO</b> _____	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Eustase JANKY</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>François ROQUES</b> _____	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jean ROUDIE</b> _____	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>André CABIE</b> _____	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Philippe CABRE</b> _____	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomopathologie</b>

	CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>- Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b> <i>(Suite)</i>	
<b>Philippe DABADIE</b>	<b>Anesthésiologie/Réanimation</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Régis DUVAUFERRIER</b>	<b>Radiologie et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE
<b>Guillaume THIERY</b>	<b>Réanimation</b> CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

<b>Rémi NEVIERE</b> _____	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Christian SAINTE-ROSE</b> _____	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE

<b>- Professeurs Associés de Médecine Générale</b>	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b> _____	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes

<b>- Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Christophe DELIGNY</b> _____	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Jocelyn INAMO</b> _____	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE f</b> _____	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b> _____	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Sébastien BREUREC</b> _____	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>Narcisse ELENGA</b> _____	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE
<b>Moana GELU-SIMEON</b> _____	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

<b>- Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b>	
<b>BANCEL Paul</b> _____	<b>ORL/Chirurgie maxillo faciale</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>BORJA DE MOZOTA Daphné</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
<b>DARCHE Louis</b> _____	<b>Chirurgie Digestive et Viscérale</b> CHU de Martinique

<b>DE RIVOYRE Benoit</b> <hr/>	<b>Ophtalmologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>DEBBAGH Hassan</b> <hr/>	<b>Chirurgie thoracique</b> CHU de Martinique
<b>DOURNON Nathalie</b> <hr/>	<b>Maladies infectieuses</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>GALLI-DARCHE Paola</b> <hr/>	<b>Neurologie</b> CHU de Martinique
<b>- Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</b> (Suite)	
<b>GHASSANI Ali</b> <hr/>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>JACQUES-ROUSSEAU Natacha</b> <hr/>	<b>Anesthésie-Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>MARY Julia</b> <hr/>	<b>Rhumatologie</b> CHU de Martinique
<b>MOINET Florence</b> <hr/>	<b>Rhumatologie-médecine interne</b> CHU de Martinique
<b>MONFORT Astrid</b> <hr/>	<b>Cardiologie</b> CHU de Martinique
<b>MOUREAUX Clément</b> <hr/>	<b>Urologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>NABET Cécile</b> <hr/>	<b>Parasitologie et Mycologie</b> CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne
<b>PARIS Eric</b> <hr/>	<b>Réanimation</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>PIERRE-JUSTIN Aurélie</b> <hr/>	<b>Neurologie</b> CHU de Pointe-à-Pitre
<b>SAJIN Ana Maria</b> <hr/>	<b>Psychiatrie</b> CHU de Martinique
<b>SEVERYNS Mathieu</b> <hr/>	<b>Chirurgie orthopédique</b> CHU de Martinique

**- Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale**

<b>CARRERE Philippe</b> <hr/>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet
<b>PLACIDE Axiane</b> <hr/>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Martinique / Cabinet
<b>NIEMETZKI Florence</b> <hr/>	<b>Médecine Générale</b> CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet
<b>MOUNSAMY Josué</b> <hr/>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet

**Professeurs EMERITES**

<b>CHARLES-NICOLAS Aimé</b> <hr/>	<b>Psychiatrie Adulte</b>
<b>Georges JEAN-BAPTISTE</b> <hr/>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE
<b>Serge ARFI</b> <hr/>	<b>Médecine interne</b> CHU de FORT- DE – France
<b>Bernard CARME</b> <hr/>	<b>Parasitologie</b>

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Michel CARLES, Président du jury*

Je vous remercie de m'avoir fait le grand honneur de présider ce jury.

ISSA NISSA !

*A Monsieur le Professeur Jean ROUDIE*

Merci d'avoir immédiatement accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je vous suis reconnaissante de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail.

*A Monsieur le Dr Christophe DELIGNY*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, recevez en ce jour l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

*A Monsieur le Dr Papa GUEYE*

Merci d'avoir accepté d'assister et de juger cette thèse. Merci pour votre aide lors de la dernière ligne droite.

*A Monsieur le Dr Hossein MEHDAOUI*

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre aide précieuse et primordiale dans la rédaction de mon travail.

Merci pour votre soutien tout au long de ces années, merci de comprendre le malaise des jeunes femmes médecins et de nous écouter pleurer pour un oui ou pour un non.

*A Monsieur le Docteur Dabor RESIERE, Directeur de thèse*

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir toujours épaulé, et d'avoir été là pour moi dans les moments difficiles qu'ils aient été personnels ou professionnels, malgré les kilomètres.

Aux Dr Valentino Ruddy, Dr Chabartier Cyrille et toute la famille de la réanimation de Fort de France, merci de m'avoir accueilli et permis de grandir. Vous êtes ma réanimation de cœur, et je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris (à peu près tout !).

Aux Dr Bedos Jean-Pierre, Dr Troche Gilles et toute l'équipe de la réanimation de Versailles pour la rigueur dans la bonne humeur. Quand les blagues et les idées fusent ...

A toute l'équipe médicale et paramédicale du bloc de PZQ : ne changez rien !

Au Dr Moyer Jean-Denis, mon idole, aïe aïe aïe !!!

Aux Dr Al Hawari Mossab, Dr Nastase Elena, Dr Pereteanu Horia, Dr Zamfirou Sergiu, ces médecins de l'ombre si brillants.

Au Dr Chirali Jarold, avant gardiste, incompris.

Un grand merci aux Dr Francoz Claire, Dr Kerob Brigitte, à Marcelle et Christelle pour votre aide.

A mes parents, pour l'ensemble de votre œuvre dont je suis très fière de faire partie.

A ma famille, mes frères Steeve, Christophe, Benoit, mes sœurs Céline et Sophie, mes tantes Soraya et Sonia, mes cousins Tony et Romain, mes super beaux frères Vincent et Morad et mes salades de fruits Djibrilou, Sanounah, Rose, Margounette, Hugounet et Idrissou pour leur fantaisie et leur originalité, merci de me faire comprendre que la différence est source de richesse, merci à tous d'avoir un grain de folie.

A mes oncles, Yassim et Karim, partis trop tôt. Born to be wild !

Aux Dj Talpa, Mano Le Tough, Nicolas Jaar, Tennis et les autres : merci de m'avoir satellisé durant la rédaction de cette thèse.

A ma team niçoise, Ines, John, Nicolas, Thomasss et Olibier , c'était dur l'externat mais on a bu de bons cafés. A ma nounou d'enfer, le rosé du bistrot n'a plus de secret pour nous !

A mes cointernes d'ici et là-bas devenus de véritables amis : Fabricou chouchou, Tic et Tac, Nithyia, Geltrude, Alexis, Vaness, Shazima, Tito, Adélie, Julien et Houari. Parce qu'apprendre en s'amusant, ça n'a pas de prix, parce que parfois c'est dur et il faut se serrer les coudes !

Aux derniers arrivés : Martin « j'ai plus de slip », la machine, dame Ginette et Marine, vous êtes complètement barrés mais j'aime encore mieux ça.

A toi, merci de me faire sourire et mourir de rire chaque jour.



## **Transfert transatlantique des hépatites fulminantes vers un centre de transplantation.**

### **RESUME**

**Introduction :** L'insuffisance hépatocellulaire aiguë est une altération brutale et globale des fonctions hépatiques en rapport avec une destruction massive d'un foie au préalable sain. Il s'agit d'une affection grave nécessitant une vigilance accrue du fait de faibles ressources thérapeutiques, de l'absence de facteurs pronostics fiables, et de l'incertitude sur le devenir du patient.

Elle est caractérisée par une diminution des facteurs de coagulation et une encéphalopathie. Dans la plupart des cas, sont souvent associés, à ces signes, un œdème cérébral avec une hypertension intracrânienne et un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV). Dans les formes graves, le seul traitement validé est la transplantation hépatique en super urgence. Cette technique a montré son efficacité ces dernières décennies, puisque le taux de survie est passé de 20% à 80%. De ce fait, la pratique actuelle dans les départements d'outre-mer (DOM) est de transférer les insuffisances hépatiques aiguës graves vers un centre spécialisé malgré le risque encouru lors du transport.

L'objectif de cette étude est de rapporter notre expérience et de préciser le devenir des patients.

**Méthodes :** analyse rétrospective monocentrique incluant tous les patients ayant présenté une hépatite fulminante hospitalisés au CHU de Martinique entre 2007-2016 ; expression des résultats en moyenne  $\pm$  SD ou %.

**Résultats :** En 9 ans, 36 patients ont été hospitalisés dans notre hôpital pour hépatite fulminante dont 11 par le paracétamol et 8 d'origine indéterminée. L'âge moyen était de  $49 \pm 13$  ans, avec 21 hommes et 15 femmes. Le score IGS2 était de  $24 \pm 11$ . Vingt-sept patients ont reçu du N-acétylcystéine (NAC) ou un traitement spécifique en rapport avec l'étiologie. Vingt-cinq patients ont présenté un syndrome de défaillance multiviscérale dont 21 dans le groupe non transféré. Dix-neuf patients ont bénéficié d'un avis de centre référent, 9 ont été transférés et 3 transplantés (2 intoxications au paracétamol et 1 hépatite auto-immune). Pour les patients transférés, l'âge moyen était de  $39 \pm 7$  ans, l'étiologie était principalement une intoxication au paracétamol (6 sur 9). La survie était de 66% pour la population générale, quatre décès sont secondaires à un syndrome de défaillance multiviscérale, deux sont dus à un choc hémorragique et un à une hypertension intracrânienne. Trois patients sont décédés avant ou pendant le transfert. Une limitation/arrêt des thérapeutiques a été décidé chez 2 patients compte tenu des comorbidités. L'absence d'administration de N-acétylcystéine (NAC), la présence de SDMV et une encéphalopathie hépatique sévère à la prise en charge étaient des facteurs liés significativement au décès.

**Conclusion :** La survie des patients présentant une hépatite fulminante est améliorée par la collaboration avec un centre spécialisé, un transfert précoce et l'administration de NAC.

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b> .....	<b>14</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>2. L'INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE</b> .....	<b>16</b>
2.1 Définition .....	16
2.2 Epidémiologie .....	16
2.3 Physiopathologie .....	18
2.4 Manifestations cliniques .....	20
2.5 Traitement .....	21
2.6 Prise en charge avant transfert.....	22
2.7 Pronostic.....	23
<b>3. INDICATION DE PRISE EN CHARGE EN CENTRE SPECIALISE</b> .....	<b>24</b>
3.1 Indication de transfert en centre spécialisé .....	24
3.2 Indication de transplantation hépatique .....	24
<b>4. SPECIFICITE DES DOM TOM: EVASAN</b> .....	<b>26</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE</b> .....	<b>27</b>
<b>5. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>28</b>
<b>6. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>29</b>
6.1 Présentation de l'étude.....	29
6.2 Critères d'inclusion .....	29
6.3 Déroulement de l'étude .....	31
6.4 Analyse statistique .....	32
<b>7. RESULTATS</b> .....	<b>33</b>
7.1 Caractéristiques de la population générale .....	33
7.2 Flow chart .....	35
7.3 Caractéristiques des patients transférés .....	36
7.4 Devenir des patients .....	37
7.4.1 Population générale.....	37
7.4.2 Patients transférés .....	38
7.4.3 Comparaison de l'évolution des patients selon l'année de prise en charge .....	39
7.5 Marqueurs pronostiques .....	40
7.5.1 Marqueurs pronostiques de transfert en centre spécialisé.....	40
7.5.2 Marqueurs pronostiques de décès.....	41
<b>8. DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
8.1 Rationnel du transfert en centre spécialisé.....	44
8.2 Originalité de l'étude .....	44
8.3 Données démographiques.....	45
8.4 Devenir des patients .....	46
8.5 Comparaison selon l'année de prise en charge.....	47
8.6 Quand faut il transférer un patient en centre spécialisé.....	48
8.7 Quelle prise en charge avant transfert ?.....	50
8.8 Coûts .....	52
8.9 Limites de l'étude.....	52
8.10 Perspectives et problèmes à résoudre.....	53

**9. CONCLUSION .....55**  
**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....56**  
**ANNEXES .....60**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>DOM</b>	Département d'outre-mer
<b>DRA</b>	Détresse respiratoire aigue
<b>EER</b>	Epuration extra rénale
<b>EH</b>	Encéphalopathie hépatique
<b>HF</b>	Hépatite fulminante
<b>IGS II</b>	Index de gravité simplifié
<b>IHA</b>	Insuffisance hépatique aigue
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aigue
<b>Kg</b>	Kilogramme
<b>MARS</b>	Support hepatique molecular adsorbents
<b>Mg</b>	Milligramme
<b>mmHg</b>	Millimètre de mercure
<b>NAC</b>	N-acétyl cysteine
<b>PAL</b>	Phosphatase alcaline
<b>PFC</b>	Plasma frais congelé
<b>SAMU</b>	Service d'aide médicale urgente
<b>SDMV</b>	Syndrome de défaillance multiviscérale
<b>SIRS</b>	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
<b>TH</b>	Transplantation hépatique
<b>TP</b>	Temps prothrombine
<b>UMAC</b>	Unité mobile d'assistance circulatoire
<b>VH</b>	Virus hépatite

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b>	Principales étiologies d'hépatite fulminante
<b>Tableau 2</b>	Critères de transplantation
<b>Tableau 3</b>	Caractéristiques de la population
<b>Tableau 4</b>	Caractéristiques des patients transférés
<b>Tableau 5</b>	Devenir des patients
<b>Tableau 6</b>	Caractéristiques selon l'année de prise en charge
<b>Tableau 7</b>	Facteurs associés au transfert
<b>Tableau 8</b>	Facteurs associés au décès
<b>Tableau 9</b>	Défaillances d'organes liées au décès
<b>Figure 1</b>	Nécrose hépatocellulaire induite par le paracétamol
<b>Figure 2</b>	Physiopathologie de l'hépatite fulminante
<b>Figure 3</b>	Répartition selon étiologie
<b>Figure 4</b>	Flow chart
<b>Figure 5</b>	Mortalité selon étiologie

PREMIERE PARTIE :

GENERALITES

---

## 1. INTRODUCTION

L'insuffisance hépatocellulaire aigue est une affection grave nécessitant une vigilance accrue du fait de faibles ressources thérapeutiques, de l'absence de facteurs pronostics fiables, et de l'incertitude sur l'évolution et le devenir du patient.

Dans les formes les plus graves, le seul traitement validé est la transplantation hépatique en super urgence. Les indications de transplantation actuellement reconnues sont basées sur les critères de Clichy-Paul Brousse et du King's College. La validité de ces indicateurs est largement débattue, mais il n'existe pas à ce jour de critères plus valables. Par conséquent, la pratique actuelle dans les départements d'outre-mer (DOM) est de transférer les insuffisances hépatiques aiguës graves vers un centre spécialisé. Cependant, dans la majorité des cas, ces patients ne nécessitent pas de transplantation.

Du fait de l'éloignement géographique, le rapprochement avec un centre référent est une problématique propre aux DOM et soulève deux points majeurs :

Le risque encouru par le patient durant le transfert qui doit toujours être pris en compte dans une décision d'évacuation sanitaire.

L'enjeu économique : l'évacuation sanitaire est coûteuse et se justifie par le fait que le patient va bénéficier d'une thérapeutique non accessible localement.

L'objet de ce travail est donc de réaliser une étude épidémiologique monocentrique rétrospective sur les neuf dernières années afin de décrire les caractéristiques et de préciser le devenir des patients atteints d'hépatites fulminantes.

## **2.INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGUE**

### **2.1 Définition**

L'insuffisance hépatique aigue (IHA) est définie par l'altération majeure et globale des fonctions hépatiques dans un délai allant de quelques jours à quelques semaines sur un foie au préalable sain [1].

L'IHA est à distinguer de « l'acute on chronic liver failure », qui correspond à une altération profonde et brutale de la fonction hépatique sur un foie cirrhotique décompensé.

L'IHA est dite sévère quand le temps de prothrombine (TP) ou le facteur V inférieur à 50% et, grave quand l'altération est associée à une encéphalopathie. On parle alors respectivement d'hépatite fulminante et subfulminante selon que le délai entre la survenue de l'altération hépatique et de l'encéphalopathie soit inférieur ou supérieur à 15 jours.

Nous nous intéresserons dans ce travail uniquement aux insuffisances hépatiques aiguës.

### **2.2 Epidémiologie**

L'IHA est une affection rare. Il n'existe pas de registre en France, cependant l'incidence de l'IHA a diminué ces dernières années du fait d'une meilleure connaissance de la maladie, et de la campagne de vaccination contre l'hépatite B [2].

Il existe différentes étiologies d'insuffisances hépatiques aiguës, ces causes conditionnent l'évolution et l'histoire de la maladie [3].

En France, la première cause est l'intoxication au paracétamol et représente 40% des IHA [3].

La deuxième cause la plus fréquente est l'IHA d'origine inconnue et correspond à 20% de l'ensemble des IHA.

Les hépatites virales, essentiellement par réactivation du virus de l'hépatite (VH) B mais également par le VHA sont également responsables d'IHA. Le VHE est rare en France mais correspond à la première cause d'IHA en Asie et plus particulièrement en Inde [2].



L'IHA médicamenteuse est la quatrième étiologie la plus retrouvée et les médicaments le plus souvent incriminés sont les antituberculeux de synthèse.

Enfin dans les causes rares, on retrouve le syndrome de Budd Chiari, la maladie de Wilson, les hépatites auto-immunes, le HELPP Syndrome, le syndrome de REYE, l'hépatite hypoxique ou encore l'intoxication aux champignons notamment à l'amanite phalloïde.

**Tableau 1 :** Principales étiologies d'hépatites fulminantes.

<b>Infection virale</b>	VHA, VHB, VHE, CMV, EBV, HSV
<b>Toxique médicamenteuse</b>	Paracétamol, AINS, Isoniazide, Valproate de sodium, Halothane, Amoxicilline+acide clavulanique, Triméthoprime+sulfaméthoxazole
<b>Toxique non médicamenteuse</b>	Tétrachlorure de carbone, Amanite phalloïde, Herbes médicinales
<b>Ischémique</b>	Thrombose artérielle, Syndrome de Budd-Chiari, Insuffisance cardiaque droite, Etat de choc
<b>Métabolique</b>	Stéatose aigue gravidique, Syndrome de Reye
<b>Autres</b>	Hyperthermie, HELPP Syndrome, auto immunité, Maladie de Wilson

## 2.3 Physiopathologie

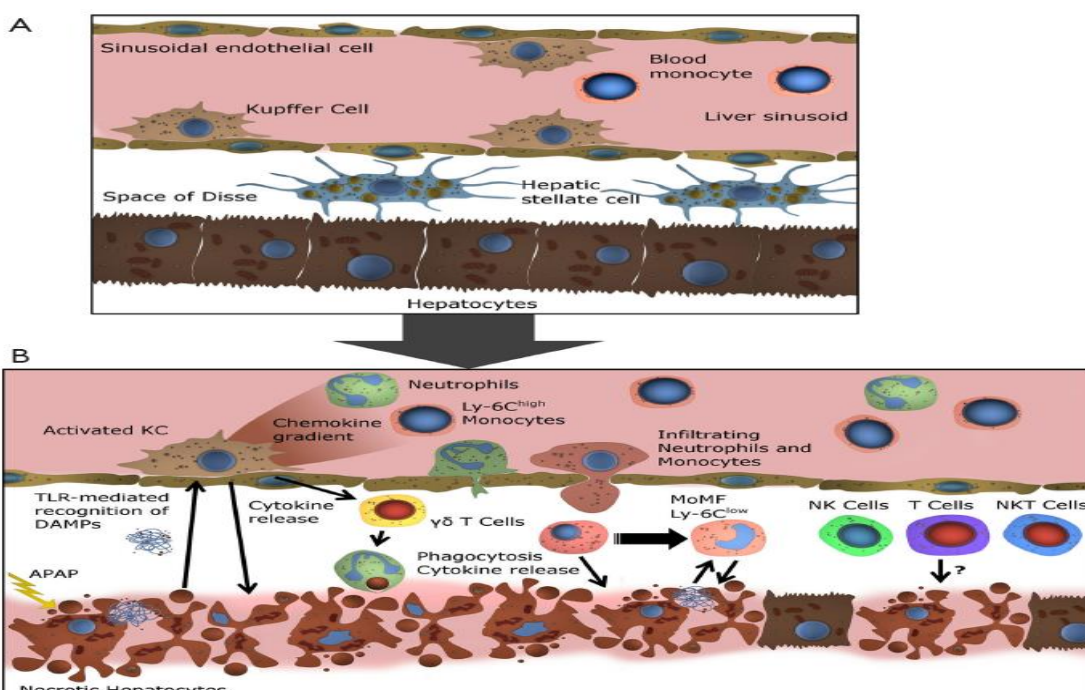
L'IHA résulte de la destruction des hépatocytes par apoptose et/ou nécrose.

Le mécanisme initial dépend principalement de la cause (infection virale, hépatites métaboliques et toxiques et les phénomènes d'ischémie/hypoxie). Par exemple, dans l'intoxication par le paracétamol, on observe, une lyse centrolobulaire secondaire à la formation du métabolite réactif du paracétamol. La N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), produit par le cytochrome P450 et dont la neutralisation par le glutathion est dépassée du fait de la forte dose ingérée.

Par ailleurs, un phénomène d'ischémie ré-perfusion est observé au sein des hépatocytes. Ce phénomène est alors responsable de l'altération de la fonction mitochondriale par production de radicaux libres. En plus de leur cytotoxicité directe, les radicaux libres ont également une activité de chimiotactisme avec une attraction des lymphocytes et polynucléaires qui vont eux même secrétés des interleukines et cytokines pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose TNF alpha.

Il est aussi observé une augmentation de la perméabilité vasculaire par activation des médiateurs vasoactifs. L'ensemble de ces éléments va contribuer à la mise en place d'un véritable syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

**Figure 1** : Nécrose hépatocellulaire induite par le paracétamol [4]



Le foie a une capacité de régénération, par conséquent une destruction massive des hépatocytes s'accompagne rapidement d'une nouvelle production de ces derniers. L'insuffisance hépatique grave est due à un déséquilibre entre la destruction et le é. Ce déséquilibre peut lui-même être la conséquence d'une destruction massive des hépatocytes, d'une régénération insuffisante ou des deux.

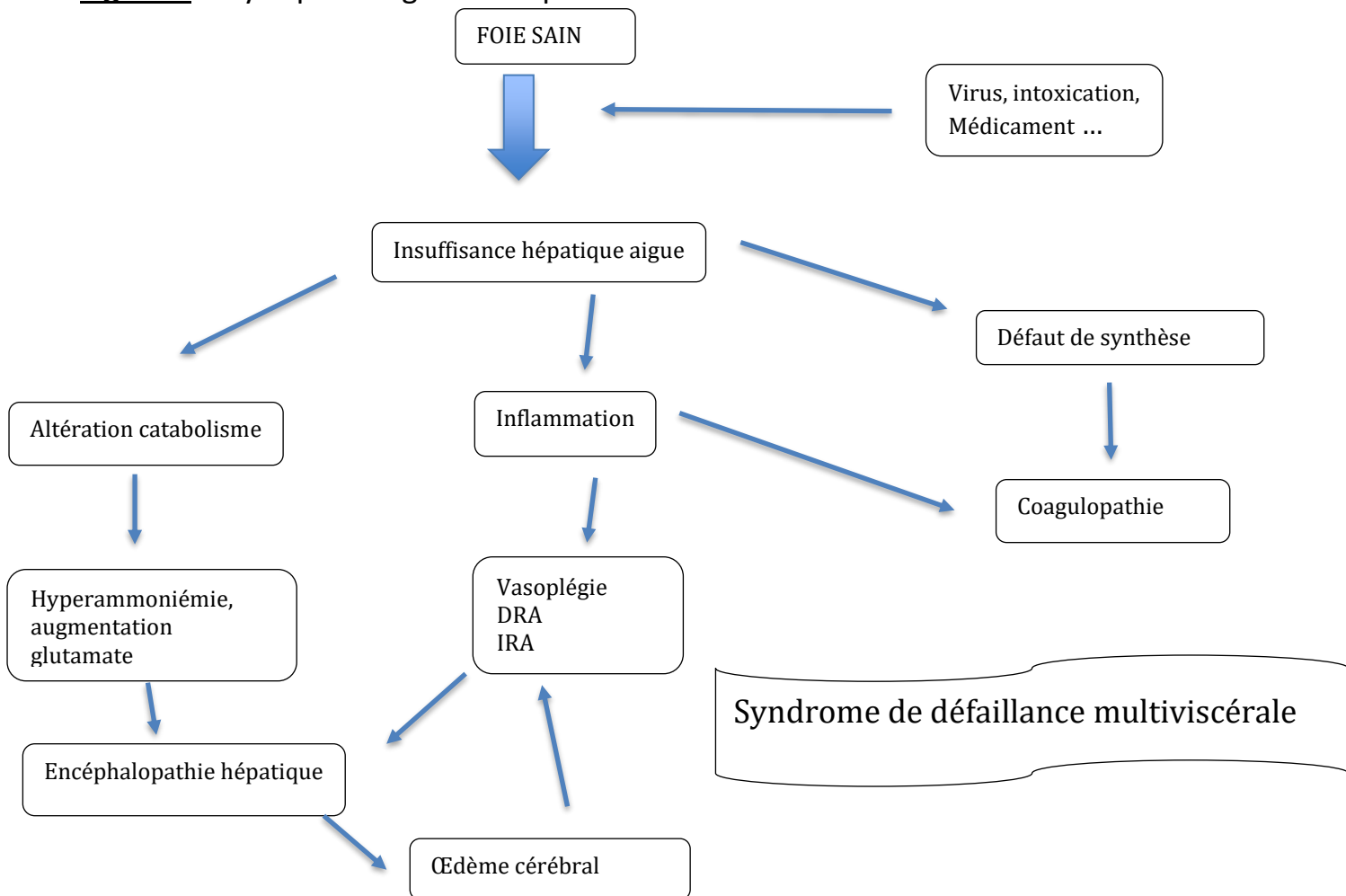
Cette lyse cellulaire est responsable d'une altération des fonctions hépatiques.

Le défaut de métabolisme due à l'absence de fonctionnalité des hépatocytes, implique une absence d'épuration de l'ammonium responsable de l'encéphalopathie.

Le défaut de synthèse des facteurs de la coagulation provoque une coagulopathie.

L'inflammation résultant de la destruction hépatocytaire, engendre un syndrome de réponse inflammatoire systémique se compliquant d'un syndrome de défaillance multiviscérale avec vasoplégie, insuffisance rénale aiguë et détresse respiratoire [5].

**Figure 2:** Physiopathologie de l'hépatite fulminante



## 2.4 Manifestations cliniques

Au cours de l'hépatite fulminante, les patients se présentent classiquement avec une asthénie suivie d'un ictère et une détérioration des fonctions supérieures, progressant de façon très rapide.

L'encéphalopathie, élément clé du diagnostic, peut se manifester par une simple agitation, une hyperkinésie ou par un coma d'emblée.

La plupart des patients présentent une insuffisance rénale aiguë oligoanurique due à un syndrome hépatorénal associé à une nécrose tubulaire aiguë.

L'atteinte cardiovasculaire se manifeste par une hypotension artérielle secondaire à une vasoplégie par une diminution des résistances vasculaires, essentiellement au niveau du territoire splanchnique.

Par ailleurs, l'hépatite fulminante s'accompagne fréquemment de trouble métabolique telle que l'hypoglycémie par altération de la néoglucogénèse ou l'hyponatrémie par dilution.

Dans de rares cas, on observe une hémorragie secondaire aux troubles de la coagulation due à la baisse de synthèse des facteurs de la coagulation d'une part, et à la survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) d'autre part.

L'hépatite fulminante se complique souvent d'infection bactérienne mais également fongique, essentiellement pulmonaire et urinaire. Dans un tiers des cas la présentation est frustre sans fièvre et sans leucocytose [26].

En pratique, le diagnostic d'hépatite fulminante doit être évoqué au plus vite devant tout patient présentant un ictère, une altération des fonctions supérieures et des troubles de la coagulation.

## 2.5 Traitement

La prise en charge non spécifique des IHA repose sur le traitement symptomatique et sur l'optimisation en évitant tous les facteurs susceptibles d'aggraver l'insuffisance et en maintenant une situation propice à une régénération rapide.

Il existe un traitement médical spécifique pour certaines étiologies, c'est le cas de la N-acétylcystéine (NAC) pour l'intoxication au paracétamol, des corticoïdes pour les hépatites auto immunes, de la D-pénicillamine pour la maladie de Wilson ou encore de l'acyclovir pour l'hépatite herpétique. Concernant la NAC, l'équipe de LEE WM a démontré un bénéfice à son administration même pour les IHA non liées au paracétamol, motivant son utilisation pour toutes les IHA [6]. La NAC permet la restauration des stocks de glutathion intra-hépatocytaire, composé qui permet de métaboliser le paracétamol en substance inactive et qui protège les hépatocytes de composants réactifs instables présents au cours des hépatites. Le protocole classique consiste en l'administration d'un bolus de 150 mg/kg en 15 minutes, suivis de 50 mg/kg en 4 heures puis de 100mg/kg en 16 heures soit 300mg/kg/j. La perfusion de NAC doit être prolongée au-delà de ces 20 heures si l'hépatite est grave, l'objectif étant que le TP soit supérieur à 50%. Par ailleurs, les doses élevées de NAC justifient son utilisation par voie parentérale exclusivement. En effet, l'administration per os s'accompagne fréquemment de vomissement.

La transplantation hépatique (TH) a révolutionné le pronostic des hépatites fulminantes et constitue donc le traitement de référence. Cette chirurgie est réalisée dans un centre spécialisé par une équipe entraînée.

D'autres perspectives thérapeutiques existent, le système de suppléance hépatique avec la dialyse à l'albumine n'a pas montré d'efficacité en termes de survie mais permet de maintenir un état hémodynamique adéquat en attendant une transplantation hépatique [7]. Certaines études suggèrent une amélioration de l'encéphalopathie hépatique via l'épuration des substances liées à l'albumine [7]. Compte tenu de l'efficacité de la TH, le système de suppléance hépatique n'a pas sa

place en première ligne mais pourrait certainement avoir un intérêt chez les patients non transplantables ou en attente de greffe hépatique [28].

La transplantation d'hépatocytes qui est, à ce jour de l'ordre expérimental et qui nécessite des investigations supplémentaires, constitue également une nouvelle perspective thérapeutique [8].

## **2.6 Prise en charge avant transfert**

Les patients doivent être hospitalisés dans une structure adaptée de type soins critiques.

L'équipe du centre de transplantation doit être informée le plus précocement possible. En plus, des mesures spécifiques liées à l'étiologie et l'administration de NAC, les facteurs potentiellement aggravants doivent être évités, par conséquent l'administration de paracétamol, d'antiinflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques néphrotoxiques type aminoside et de tous les agents sédatifs est contre indiquée.

Une surveillance rapprochée des paramètres vitaux incluant l'état neurologique est nécessaire. La surveillance des paramètres biologiques doit être au minimum biquotidien, il s'agit du bilan hépatique, des facteurs de la coagulation, du ionogramme sanguin et de la créatininémie. Si l'hépatite est secondaire à une intoxication au paracétamol, la surveillance des lactates est également nécessaire.

Les défaillances d'organes doivent être corrigées. L'objectif de pression artérielle moyenne est de 70 mmHg justifiant un remplissage vasculaire adéquat voir l'utilisation d'amine vasopressive. En cas d'encéphalopathie, la pose d'une sonde nasogastrique pour éviter l'inhalation et l'intubation orotrachéale doivent être discutées. L'existence d'une insuffisance rénale aiguë peut nécessiter une épuration extra rénale en urgence pour corriger les troubles métaboliques. Il n'est pas recommandé d'administrer de plasma frais congelé, en dehors d'épisode hémorragique, même en cas de diminution profonde des facteurs de la coagulation. En effet, l'administration de PFC augmente

artificiellement les facteurs de la coagulation, l'analyse de la variation de la coagulation, élément clé de la surveillance, n'est alors plus possible. Par ailleurs les infections bactériennes doivent être recherchées et traitées précocement par une antibiothérapie empirique.

## **2.7 Pronostic**

La survie des IHA sans TH, indépendamment de l'étiologie et des caractéristiques du patient, est de 20% en cas d'encéphalopathie sévère, alors qu'elle est de 74% à 1 an et 63% à 5 ans en cas de TH [9].

Parmi les facteurs pronostiques, il est avéré que l'âge non avancé, l'index de masse corporelle non élevé, l'encéphalopathie hépatique de stade non avancé, et certaines étiologies sont de bon pronostic. Parmi ces étiologies, on retrouve le paracétamol, (30% de survie spontanée), l'hépatite A (43%) et le foie de choc [10].

A contrario, les IHA médicamenteuses non dues au paracétamol, les IHA auto immunes et celles due au VHB ont une survie à 1 an inférieure à 20% sans transplantation hépatique et sont donc considérées comme étant de mauvais pronostic [10].

Classiquement, le décès des patients atteint d'IHA était dû à l'hypertension intracrânienne qui résultait de l'œdème cérébral de l'encéphalopathie hépatique. Avec l'évolution des thérapeutiques, de nos jours, le pronostic vital dépend essentiellement de la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale résultant de l'inflammation secondaire à l'IHA ou d'un sepsis surajouté dans ce contexte.

### **3. INDICATION DE PRISE EN CHARGE SPECIALISEE**

#### **3.1 Indication de transfert en centre spécialisé**

Il n'existe pas à ce jour de consensus concernant les critères de transfert des patients atteints d'IHA en centre spécialisé. Le contact avec le centre référent est pris dès le diagnostic posé. Selon l'étiologie, la sévérité de l'encéphalopathie et la présence ou non de défaillance multiviscérale, l'indication de transfert est retenue. Par contre, certains auteurs préconisent généralement le transfert des patients lorsque le TP est inférieur à 50% [11].

#### **3.2 Indication de transplantation hépatique**

La transplantation hépatique est envisagée quand la régénération hépatique semble peu probable dans un délai compatible avec la survie.

Dans les formes les plus graves, le seul traitement validé est la transplantation hépatique en super urgence [12]. Les indications de transplantation actuellement reconnues sont basées sur les critères de Clichy-Paul Brousse, du King's College et des critères japonais [13]. Lorsque ces critères sont présents, le risque de décès sans transplantation est de 90% [14]. Cela signifie également que dans 10% des cas, le patient guérit spontanément. Malgré des divergences, ces critères prennent tous en compte ; l'âge du patient, la présence d'une encéphalopathie et la sévérité de la coagulopathie. La validité de ces indicateurs est largement débattue. En effet, ils ont été établis il y a de nombreuses années sur une population différente, sans prendre en compte la possible présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale surajouté et ne justifient pas à eux seuls, la réalisation d'une transplantation [15].



## **Tableau 2 : Critères de transplantation**

### **Critères de Clichy**

---

Encéphalopathie grade 3 ou 4

Et

Facteur V <20 % et âge < 30 ans

Facteur V <30 % et âge > 30 ans.

---

### **Critères du King's College**

---

Causes autre que paracétamol :

INR >6.5 ou au moins 3 des critères suivants :

Hépatite médicamenteuse ou de cause indéterminée

Age <10 ou >40 ans

IHA aigue ou subaiguë

Bilirubine >300 micromol/l

INR >3.5

---

---

Lié au Paracétamol :

- Envisager Th si concentration artérielle de lactates >3.5mmol/l

- TH si : - pH<7.3 ou lactates artériels >3 mmol/l

- créatinine 300microùmol/l, INR >6.5 et encéphalopathie grade 3  
ou plus.

---

### **Guideline for liver transplantation in Japan**

---

Encéphalopathie grade 2 ou plus

Et au moins 2 des critères suivants :

Age > 45 ans

Délai d'apparition entre symptômes initiaux et encéphalopathie > 11jours

TP <diminué de 10% de la valeur initiale

Bilirubine totale > 18mg/dl

Bilirubine libre/ bilirubine totale < 0.67

---

#### **4. Spécificités dans les DOM : EVASAN**

Le terme EVASAN désigne des transports de patients en provenance ou à destination d'une zone extérieure au bassin d'attraction habituelle d'un établissement.

Ils concernent l'activité médicale urgente, c'est-à-dire toute activité médicale non programmable ou non programmée.

La justification de ce type d'activité est liée à des caractéristiques géographiques et sociétales de la zone : pour les Antilles, essentiellement le caractère insulaire et la rareté régionale de l'accès à certaines ressources thérapeutiques notamment en termes de transplantation. Dans ce cas de figure, les patients sont transférés en métropole via les vols commerciaux transatlantique, en présence d'une équipe médicale et paramédicale.

La pratique courante dans les DOM dans le passé, était de transférer toutes les insuffisances hépatiques aiguës graves vers un centre spécialisé en Métropole, pour raison de rapprochement.

Cependant, dans la majorité des cas, ces patients ne nécessitent pas de transplantation. Du fait de l'éloignement géographique, le rapprochement avec un centre référent est une problématique propre aux DOM et soulève deux points majeurs, d'une part le risque encouru par le patient durant le transfert qui doit toujours être pris en compte dans une décision d'évacuation sanitaire [27] ; et d'autre part, l'enjeu économique. En effet, l'évacuation sanitaire est coûteuse et se justifie par le fait que le patient va bénéficier d'une thérapeutique non accessible au sein du département. En effet, ces transferts transatlantiques vers la Métropole en vue d'une greffe pourraient être évités si la CHU disposait d'un service de transplantation.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE OBSERVATIONNELLE

---

## 5.OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques et de préciser le devenir des patients atteints d'hépatites fulminantes ou subfulminantes.

Les objectifs secondaires étaient :

1. l'évaluation de nos pratiques en comparant la prise en charge de ces patients avant et après 2012.
2. la recherche de facteurs prédictifs de transfert en centre spécialisé.
3. la recherche de facteurs pronostiques de décès.
4. l'élaboration d'un protocole pour la prise en charge de ces patients.

## **6. MATERIELS ET METHODES**

### **6.1 Présentation de l'étude**

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique au sein du CHU de Martinique.

Les patients étaient sélectionnés par recherche informatique au sein des archives du CHU de Martinique. Le codage « insuffisance hépatique aiguë » était recherché.

La durée d'inclusion était de 9 ans.

### **6.2 Critères d'inclusion**

Tous les patients admis pour insuffisance hépatique aiguë grave de 2007 à 2016 ont été inclus.

L'insuffisance hépatique aiguë était définie selon les critères de la société nationale française de gastro-entérologie par :

- TP ou facteur V < 50%
- Présence d'une encéphalopathie
- Absence d'hépatopathie sous-jacente.

L'encéphalopathie hépatique était également définie selon les critères de la société nationale française de gastro-entérologie :

- Grade 1 : trouble de l'attention et du caractère (euphorie, anxiété), astérixis
- Grade 2 : léthargie, désorientation dans le temps ou l'espace, comportement inapproprié

- Grade 3 : somnolence marquée, confusion, désorientation dans le temps et l'espace
- Grade 4 : coma

Par ailleurs, le syndrome de défaillance multiviscérale était défini par l'atteinte d'au moins deux organes selon la définition de Fagon :

1. Défaillance respiratoire (au moins un des critères suivants) :

- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg avec FIO<sub>2</sub> = 0,21
- Ventilation mécanique

2. Défaillance cardiovasculaire (au moins un des critères suivants en l'absence d'hypovolémie)

- Pression artérielle moyenne < 65 mmHg avec signes d'hypoperfusion périphérique
- Utilisation de drogues inotropes ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne > 65 mmHg

3. Défaillance rénale (au moins un des critères suivants en l'absence d'insuffisance rénale chronique)

- Créatininémie > 100 micromol/L
- Diurèse < 500 mL/24 h
- Nécessité d'une épuration extra-rénale

4. Défaillance neurologique (au moins un des critères suivants)

- Score de Glasgow < 9
- Apparition brutale d'un syndrome confusionnel.

Les patients présentant une décompensation de pathologie hépatique chronique ou une hépatite alcoolique aiguë étaient exclus.

### 6.3 Déroulement de l'étude

Pour chaque patient, étaient référencées les caractéristiques démographiques telles que l'âge, le sexe, la présence de comorbidités.

Afin de déterminer les critères ayant motivé un transfert en centre spécialisé, il a été étudié :

- L'étiologie de l'insuffisance hépatique aiguë
- Le score IGSII à l'admission
- L'évolution aiguë ou subaiguë de l'insuffisance hépatique
- Le grade de l'encéphalopathie à H0 et H24
- Le taux de facteur V à H0 et H24
- Le taux du TP à H0 et H24
- La concentration artérielle de lactate à H0 et H24
- Le pH artériel à H0 et H24
- La concentration sanguine en transaminases à H0 et H24
- La concentration sanguine en bilirubine totale à H0 et H24
- Le ratio bilirubine libre/bilirubine totale à H0 et H24
- La concentration sanguine en phosphatase alcaline à H0 et H24
- La concentration sanguine en gammaGT à H0 et H24
- La concentration sanguine en fibrinogène à H0 et H24
- La concentration sanguine en créatinine à H0 et H24
- La concentration sanguine en plaquettes à H0 et H24
- La présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale à H0 et H24
- La réalisation ou non d'un protocole NAC
- La réalisation ou non d'un traitement spécifique étiologique
- La transfusion de produit sanguin.

Le service d'hépatologie et réanimation hépato-digestive de l'hôpital Beaujon, qui est le centre référent pour la transplantation hépatique, était contacté par appel

téléphonique ou par mail, lorsque le diagnostic d'insuffisance hépatique aiguë était fait. Après discussion, l'indication de transfert était selon les cas retenue ou non.

En cas de transfert en centre spécialisé, l'évolution des patients était étudiée avec un recueil de données effectué à partir des dossiers médicaux de l'hôpital Beaujon. Ce recueil portait sur :

- la réalisation d'une transplantation hépatique
- la pose d'une suppléance hépatique artificielle par dialyse à l'albumine
- le devenir des patients.

## **6.4 Analyse statistique**

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel JMP (SAS institute).

Une analyse de variance (ANOVA) ou un test de Kruskal Wallis ont été utilisés pour les comparaisons des variables quantitatives et le  $\chi^2$  de Pearson pour les variables qualitatives. Les valeurs quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne +/- écart-type et les variables qualitatives sous forme de pourcentages.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.



## 7.RESULTATS

### 7.1 Caractéristiques de la population générale

Au total, 36 patients ayant présenté une hépatite fulminante ou subfulminante hospitalisés au CHU de Martinique, ont été inclus entre janvier 2007 et septembre 2016.

Les caractéristiques de la population générale sont détaillées dans le *Tableau 3*.

L'âge moyen était de 49 ans. Le score IGS II variait de 9 à 55.

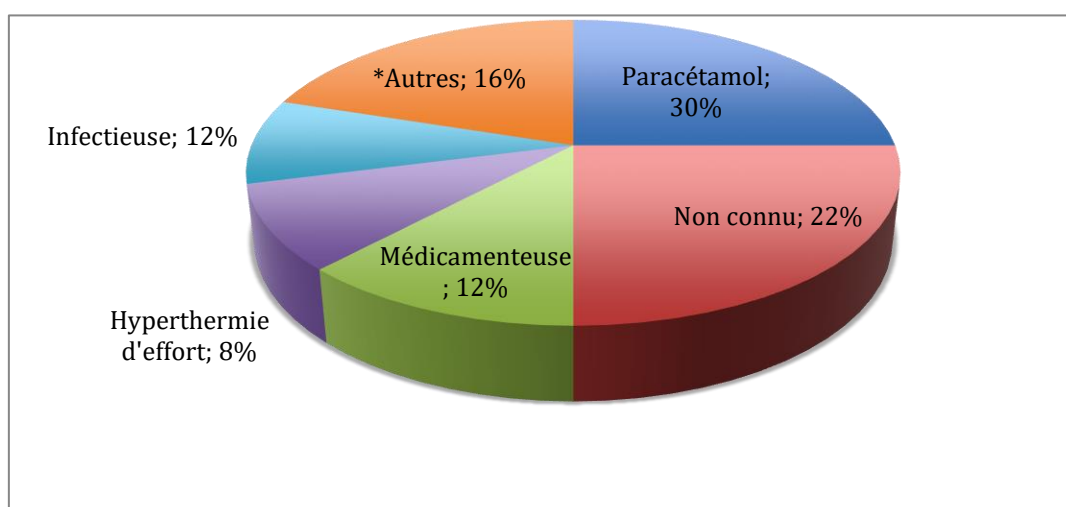
Quatre-vingt-trois pour cent des patients ont présenté une hépatite fulminante.

L'insuffisance hépatique aiguë était secondaire à une intoxication au paracétamol dans 30% des cas. La répartition des patients selon l'étiologie est présentée dans la *Figure 3*.

Soixante-quinze pour cent des patients ont bénéficié de l'administration de N-acétyl cystéine.

Le taux de survie globale à la sortie du CHU de Martinique ou après transfert était de 66%.

**Figure 3** : Répartition selon l'étiologie



\*Autres : deux hépatites auto-immunes, une stéatose hépatique gravidique, deux hépatites hypoxiques, une hépatite par thrombose artérielle.

**Tableau 3** Caractéristiques de la population

Caractéristiques des patients N =36	N (%)
<b>Age moyen (± SD)</b>	49 [36 ; 62]
<b>Sexe</b>	
- Masculin	21 (58%)
- Féminin	15 (42%)
<b>Evolution</b>	
- Aiguë	30 (83%)
- Subaiguë	6 (17%)
<b>Etiologie</b>	
- Paracétamol	11 (30%)
- Non connu	8 (22%)
- Médicamenteuse	4 (12%)
- Infectieuse	4 (12%)
- Hyperthermie d'effort	3 (8%)
- Autres	6 (16%)
<b>Protocole NAC</b>	27 (75%)
<b>Syndrome de défaillance multiviscérale initiale</b>	19 (53%)
<b>Score IGS II</b>	24+/-11 (9 ;57)

NAC : N-acétylcystéine ; IGS : index de gravité simplifié

## 7.2 Flow Chart

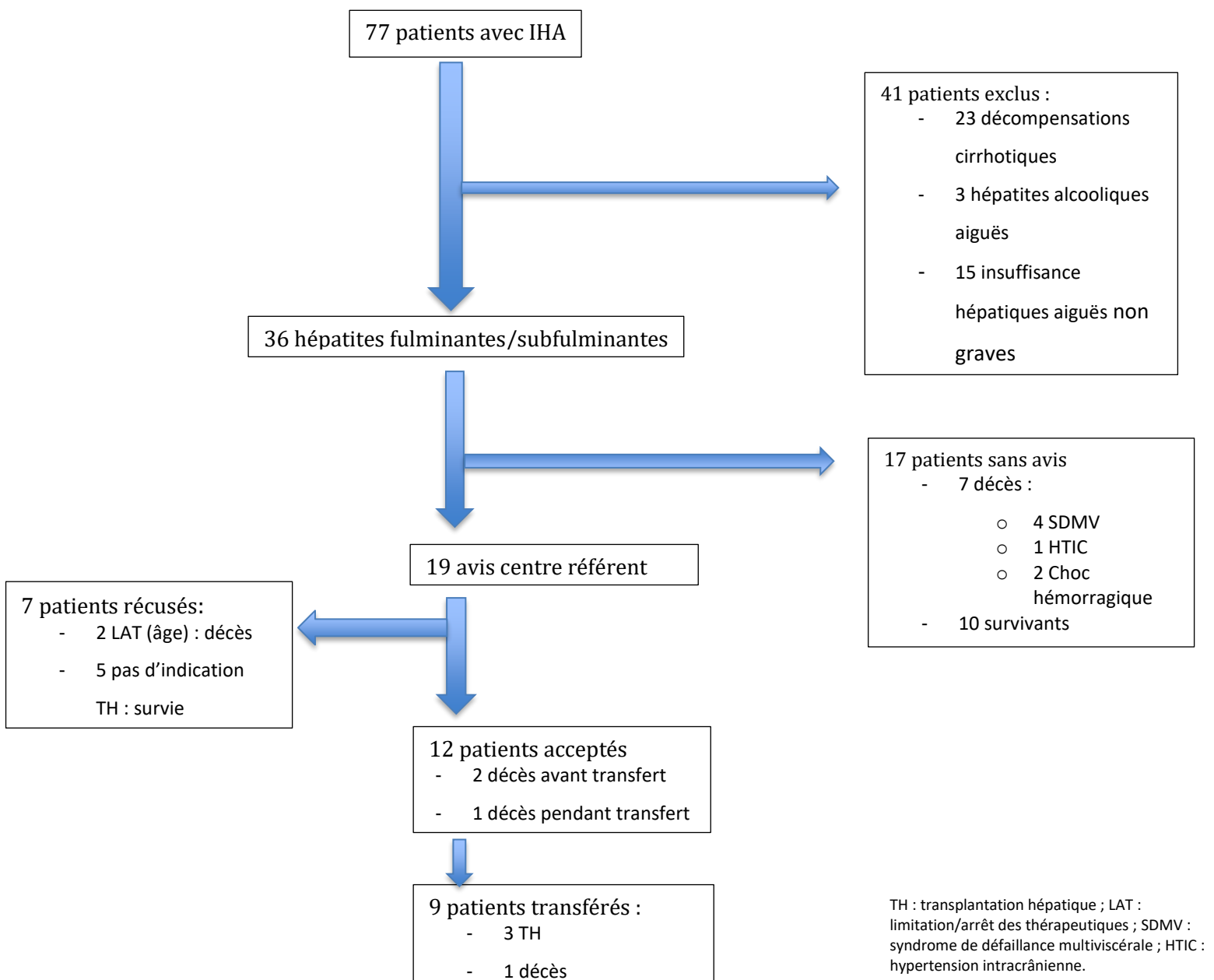
Le flow chart est détaillé dans la figure 4.

Au total, 36 patients présentant une hépatite fulminante ont été inclus. Parmi les 19 patients pour lesquels un avis au centre référent a été demandé, 10 patients (27%) ont bénéficié d'un transfert transatlantique.

Parmi les patients transférés, trois ont nécessité la réalisation d'une transplantation hépatique.

Douze patients sont décédés, 2 d'entre eux ont été récusés pour une greffe du fait de leur âge, deux sont décédés en attente d'un transfert et un patient est décédé durant le transfert.

**Figure 4** : Flow chart



### 7.3 Caractéristiques des patients transférés

Au total, 9 patients ont bénéficié d'une évacuation sanitaire vers le centre référent Beaujon. Les caractéristiques de ces patients sont détaillées dans le *Tableau 4*.

L'âge moyen des patients était de 39 ans, et le score IGS2 variait de 9 à 55.

Chez 8 patients, l'évolution était de type aigue.

Six patients présentaient une hépatite fulminante secondaire à une intoxication au paracétamol, dans deux autres cas l'étiologie auto immune avait été retenue, et le dernier cas était en rapport avec une dengue.

Cinq patients présentaient un syndrome de défaillance multiviscérale.

Tous avaient bénéficié de l'administration de N-acétylcystéine.

A noter, deux patients sont décédés quelques heures avant leurs transferts et un patient est décédé durant le vol transatlantique.

**Tableau 4** : Caractéristiques des patients transférés

Caractéristiques (N=9)	N (%)
Age moyen (± SD)	39 ± 7
<b>Sexe</b>	
- Masculin	3 (33%)
- Féminin	6 (66%)
<b>Evolution</b>	
- Aiguë	8 (88%)
- Subaiguë	1 (12%)
<b>Etiologie</b>	
- paracétamol	6 (66%)
- auto-immune	2 (22%)
- Infectieuse (dengue)	1 (11%)
Protocole NAC	9 (100%)
Syndrome de défaillance multiviscérale	5 (55%)

NAC : N acétyl cystéine

## 7.4 Evolution des patients

### 7.4.1 Devenir dans la population générale

Le devenir des patients est précisé dans le *Tableau 5*. La survie était de 66% dans la population générale.

Concernant les décès, quatre présentaient un syndrome de défaillance multiviscérale, deux sont décédés d'un choc hémorragique et un d'une hypertension intracrânienne, deux patients ont bénéficié d'une limitation ou arrêt des thérapeutiques.

Chez les patients non transférés, une évolution favorable en moins de 72 heures a été observée chez 6 patients.

Au total, dix-neuf avis ont été demandés à l'équipe de transplantation hépatique de l'hôpital Beaujon, neuf ont été transférés dont quatre durant les premières 48 heures de prise en charge, deux patients ont été refusés du fait de leur âge ou de leur comorbidité, cinq patients ont présenté une évolution rapidement favorable, deux sont décédés avant transfert et un patient durant le vol transatlantique.

**Tableau 5 :** Devenir des patients

Evénements (N=36)	N (%)
<b>Survie</b>	24 (67%)
<b>Transfert</b>	
- < 48 heures	4 (11%)
- > 48 heures	5 (14%)
<b>Evolution favorable spontanée</b>	
- < 72 heures	6 (16%)
- > 72 heures	9 (25%)

#### 7.4.2 Devenir des patients transférés

Sur les neuf patients transférés, trois ont été transplantés, un est décédé et une régression de l'hépatite a été observée chez 6 patients. Le patient décédé a été greffé initialement en super urgence puis a présenté un rejet de greffe.

Concernant l'évacuation sanitaire, un patient a présenté une crise convulsive durant le transfert aérien ayant nécessité une intubation oro-trachéale en urgence, un autre patient a présenté un arrêt cardio-respiratoire non récupéré.

A noter, le diagnostic a été revu et corrigé à l'arrivée au sein du centre référent pour un patient. Il s'agissait d'une décompensation cardiaque droite majeure.

Par ailleurs, un traitement immunomodulateur et une corticothérapie ont été instaurés à l'arrivée au centre référent pour les deux cas d'hépatites auto immunes.

Le patient ayant présenté le rejet de greffe a bénéficié d'une suppléance hépatique par dialyse à l'albumine, après que le diagnostic de rejet ait été posé.

#### 7.4.3 Comparaison selon les années de prise en charge

Au total, seize patients ont présenté une hépatite fulminante ou subfulminante avant 2012.

Soixante-quinze pour cent des décès sont survenus avant l'année 2012. De même, un traitement spécifique par N-acétylcystéine ou corticothérapie n'a été entrepris que chez 56% des patients avant 2012 contre 90% après 2012.

Les caractéristiques des patients et leur devenir selon l'année de prise en charge sont détaillés dans le *Tableau 6*.

**Tableau 6 :** Comparaison des patients selon l'année de prise en charge

<b>Caractéristiques des patients N (%)</b>	<b>Avant 2012 N=16</b>	<b>Après 2012 N =20</b>
<b>Sexe masculin</b>	11 (68%)	10 (50%)
<b>Age moyen</b>	55	46
<b>IGS 2</b>	25	22
<b>SDMV</b>	12 (75%)	13 (65%)
<b>NAC</b>	9 (56%)	18 (90%)
<b>Avis Beaujon</b>	8 (50%)	11(55%)
<b>Transfert Beaujon</b>	4 (25%)	6 (30%)
<b>Décès</b>	9 (56%)	3 (15%)

IGS2: indice de gravité simplifié ; SDMV: syndrome de défaillance multiviscérale ;  
NAC: N acétyl cystéine

## 7.5- Marqueurs pronostiques

### 7.5.1 Marqueurs pronostiques de transfert

L'analyse univariée des facteurs associés au transfert est détaillée dans le *Tableau 7*.

L'incidence du syndrome de défaillance multiviscérale était plus élevée dans le groupe de patients non transférés.

Il n'existait pas de différence significative entre les patients transférés et les non transférés pour les autres paramètres clinico-biologiques étudiés.

**Tableau 7** : Facteurs associés au transfert

Caractéristiques patients N (%)	Non transférés N = 27	Transférés N = 9	P
Age	52 ± 3	38 ± 7	NS
Sexe masculin	18 (69%)	2 (28%)	NS
IGS II	24 ± 2	24 ± 4	NS
Facteur V	29 ± 19	19 ± 12	NS
TP	30 ± 12	25 ± 9	NS
Lactate	7 ± 5	6 ± 7	NS
ASAT	3968 ± 6124	7658 ± 10675	NS
ALAT	1843 ± 2092	4155 ± 4679	NS
EH	14 (53%)	4 (57%)	NS
Evolution aigue	21 (80%)	6 (85%)	NS
SDMV	21 (80%)	3 (43%)	0.04



### 7.5.2 Marqueurs pronostiques de décès

L'analyse univariée des facteurs liés au décès est détaillée dans les *Tableaux 8 et 9*. L'ensemble des résultats est présenté dans l'annexe 3.

Les facteurs associés au décès de façon statistiquement significative étaient l'âge et l'IGS II élevés, la présence d'une encéphalopathie hépatique de stade 2 ou plus, un pH initialement bas, une diminution du TP et du facteur V sur les premières 24 heures et l'absence d'administration de N acétylcystéine. Par ailleurs, la présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale à la prise en charge était également un marqueur pronostic de décès. Les défaillances ont également été analysées en univariée, seules les défaillances hémodynamique et respiratoire augmentaient de façon significative le risque de décès.

Un modèle de régression logistique décrivant 62% de la variance observée, avec ajustement en fonction de la gravité des patients (IGS II), montre que l'absence de prescription de NAC et la présence d'une encéphalopathie hépatique de stade 2 ou plus sont des paramètres associés à la mortalité.

Il n'existait pas de différence significative pour les autres paramètres biologiques entre les patients décédés et survivants.

**Tableau 8** : Défaillances associées au décès

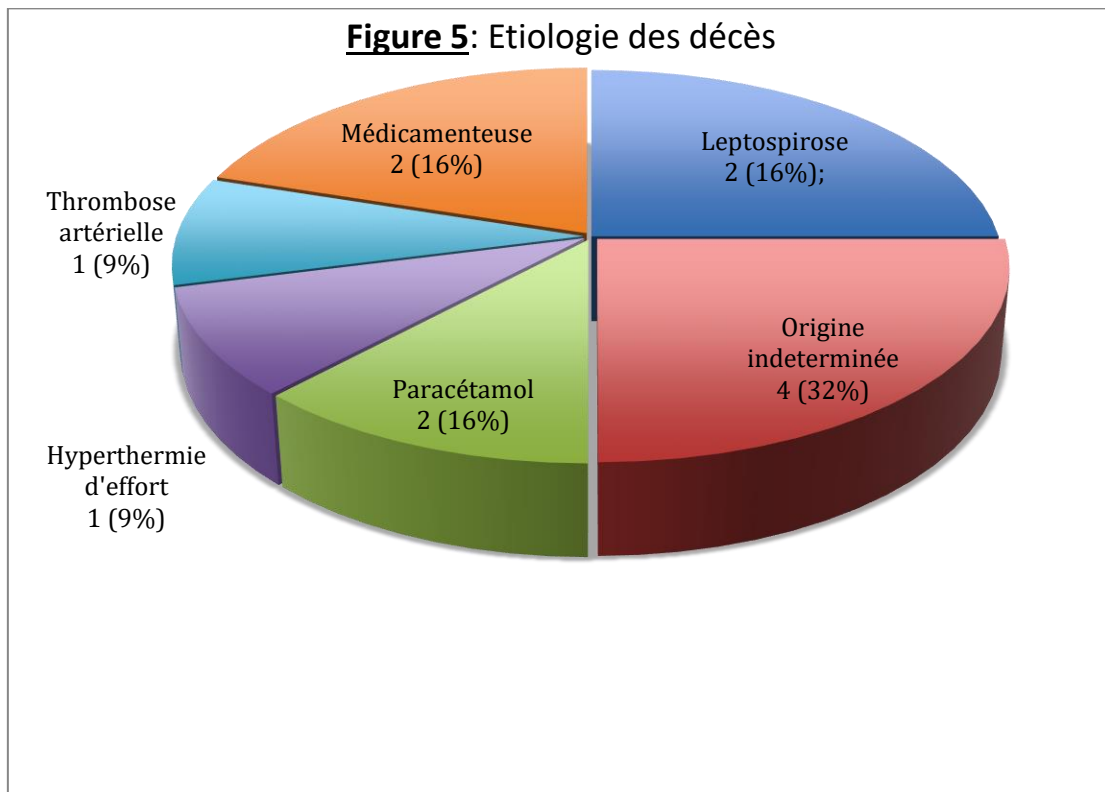
Caractéristiques des patients	Survivants N = 14	Décédés N = 11	P
N (%)			
Défaillance hémodynamique	3 (21%)	8 (72%)	<0.001
Défaillance respiratoire	2 (15%)	5 (45%)	<0.006
Défaillance rénale	12 (85%)	6 (54%)	NS
Défaillance neurologique	10 (83%)	10 (90%)	NS

**Tableau 9** : Facteurs associés au décès

Caractéristiques des patients N (%)	Survivants N=24	Décédés N=12	P
	Moyenne ± EC		
Age	44 ± 4	59 ± 6	0,0465
Sexe masculin	14 (59%)	7 (58%)	NS
IGS II	23 ± 13	30 ± 6	0,01
Facteur V H0	25 ± 17	34 ± 21	NS
Facteur V H24	30 ± 4	20 ± 6	NS
Cinétique F V	+ 0,3 ± 0,8	- 0,4 ± 0,3	0,003
TP H0	27 ± 12	32 ± 10	NS
TP H24	27 ± 13	23 ± 10	NS
Cinétique TP	<b>- 0,02 ± 0,05</b>	<b>-0,25 ± 0,09</b>	<b>0.04</b>
Lactate H0	<b>6 ± 6</b>	<b>9 ± 6</b>	NS
Lactate H24	5 ± 4	10 ± 6	NS
Cinétique Lactate	+0.02 ± 0.6	+0.2 ± 0.9	NS
EH H0	2 (9%)	6 (54%)	0.006
EH H24	8 (36%)	10 (90%)	0.001
Cinétique EH	6 (27%)	4 (36%)	NS
Créatinine H0	138 ± 122	158 ± 142	NS
Créatinine H24	158 ± 160	184 ± 148	NS
Cinétique créatinine	+0.08 ± 0.6	+0.16 ± 0.76	NS
SDMV H0	11 (44%)	8 (80%)	0.04
SDMV H24	14 (60%)	11 (92%)	0.002
Cinétique SDMV	3 (13%)	3 (25%)	NS
pH H0	7.37 ± 0.08	7.24 ± 0.17	0.02
pH H24	7.38 ± 0.10	7.23 ± 0.15	0.006
Cinétique pH	0.002 ± 0.01	0.003 ± 0.01	NS
NAC	22 (91%)	5 (41%)	0.0002
Evolution aigue	19 (86%)	8 (72%)	NS
Avis Beaujon	13 (59%)	3 (27%)	NS
Transfert Beaujon	<b>8 (27%)</b>	<b>1 (9%)</b>	<b>0.007</b>

IGS : index de gravité simplifié ; TP : taux de prothrombine ; EH : encéphalopathie hépatique ; SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale ; NAC : N-acétylcystéine.

Au total sur les 12 décès, l'étiologie la plus représentée est l'origine indéterminée. La répartition des décès selon l'étiologie est présentée dans la *figure 5*.



## **8.DISCUSSION**

### **8.1 Rationnel du transfert en centre spécialisé**

La transplantation hépatique a fortement amélioré la survie des hépatites fulminantes au cours de ces vingt dernières années [16]. Les résultats encourageants de cette technique ont participé à la création de centres experts concernant la prise en charge thérapeutique médicale et chirurgicale de cette pathologie.

Dès lors, la transplantation hépatique fait partie intégrante de l'algorithme thérapeutique de prise en charge des hépatites fulminantes [17], notamment chez les patients présentant les critères de Clichy ou du King's collège.

La mortalité chez ces patients s'élève encore à 30%, justifiant l'utilisation de cette technique avec un rapport bénéfice/risque favorable [16]. Cependant, le simple transfert en centre spécialisé permet de diminuer la mortalité chez ces patients, même en l'absence de greffe [11].

### **8.2 Originalité de l'étude**

Notre étude est la première série de cas de patients atteints d'hépatites fulminantes dans les DOM. L'éloignement géographique de la Martinique et l'absence de centre de référence à proximité nous a permis de décrire dans quelle situation un rapprochement est nécessaire et de mettre en évidence les facteurs pronostiques associés à la survie des patients.

Par ailleurs, compte tenu de la prévalence de maladies infectieuses tropicales et de l'hyperthermie d'effort en Martinique, cette étude a permis la description d'une population hétérogène à mi-chemin entre l'hépatite fulminante des pays dits en voie de développement et celle des pays dits développés.

### 8.3. Données démographiques

Notre étude a porté sur 36 patients ayant été admis pour hépatite fulminante au sein du CHU de Martinique. La population était à prédominance masculine d'âge moyen de 49 ans, relativement différent à celui retrouvé dans la littérature, avec une moyenne de 40 ans dans l'étude d'Ichaï [15] et 36 ans dans l'étude d'Escorsell [18]. La principale étiologie était l'intoxication au paracétamol à l'instar de la répartition des hépatites dans les pays dits développés [3], avec dans notre étude, un pronostic plus favorable pour cette étiologie. L'étude de Bernuau [19] retrouvait également une évolution spontanée favorable plus importante chez ces patients.

Les quatre hépatites infectieuses ne sont pas dues à un virus à tropisme hépatique, ce qui est discordant avec les données de la littérature. Malgré la réalisation systématique des sérologies à l'admission des patients, aucune réactivation du VHB ou de séroconversion du VHA n'a été retrouvée. Ceci peut s'expliquer par les progrès de ces vingt dernières années sur la prévention des hépatites virales et la vaccination contre le VHB.

Deux hépatites infectieuses étaient secondaires à une leptospirose et les deux autres à une dengue, en rapport avec la forte incidence de ces deux pathologies dans les Caraïbes. Les deux patients ayant présenté l'hépatite fulminante secondaire à la leptospirose sont décédés dans les premières 48 heures, ceci peut s'expliquer par le fait que *leptospira interrogans* possède en plus d'un tropisme hépatique, un tropisme rénal et pulmonaire, conduisant à des présentations cliniques plus graves d'emblée avec un syndrome de défaillance multiviscérale [20].

Par ailleurs, la prévalence de l'hyperthermie d'effort était plus importante que dans la littérature, du fait du climat tropical antillais. En effet, la chaleur et l'humidité sont des facteurs de risques de développer une hyperthermie d'effort [21] [22] .

## 8.4 Devenir des patients et marqueurs pronostiques

Le taux de mortalité globale s'élève entre 30 et 50% dans la plupart des études sur l'HF [10, 18, 23]. Celui-ci était comparativement le même dans notre étude de l'ordre de 34%.

Lors de nos analyses statistiques, nous nous sommes attachés à rechercher des marqueurs pronostiques de gravité. L'âge, l'IGS 2, la présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale et d'une encéphalopathie hépatique de stade 2 ou plus sont apparus comme des facteurs corrélés significativement au décès, comme dans l'étude de Schimdt et al en 2006 [25]. L'administration de N-acétyl cystéine augmentait considérablement la survie, indépendamment de l'étiologie de l'hépatite, dans notre étude, ce qui est en corrélation avec les données de la littérature actuelle [6].

La bilirubine et la créatinine ne sont pas apparues comme des facteurs pronostiques dans notre travail, la réévaluation des critères de Clichy de 2015 [15] rapporte que ces deux facteurs sont à prendre en compte pour les hépatites liées au paracétamol. En effet, une bilirubinémie inférieure à 200 micromol/l est un facteur de guérison spontanée indépendamment de l'étiologie de l'hépatite [15]. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, nous observons également une bilirubinémie plus élevée dans le groupe des patients décédés (66% des patients ayant une bilirubinémie supérieure à 200 micromol/l sont décédés). Nous pouvons expliquer cette différence par le manque de puissance de notre étude.

Par ailleurs, notre travail suggère que la cinétique d'évolution du TP et du facteur V sur les premières 24 heures constituait également un facteur pronostique. Cette notion n'est pas pris en compte dans les différents critères d'indication à une transplantation mais il est admis qu'un facteur V inférieur à vingt pour cent est un facteur pronostique de non récupération dans les hépatites liées au paracétamol [15]. Une étude prospective avec un nombre de patient adéquat semble intéressante à réaliser.

## **8.5 Différences selon l'année de prise en charge**

Près de 60% des patients pris en charge entre 2007 et 2012 sont décédés, ce qui est élevé par rapport aux données de la littérature [23]. Ceci peut s'expliquer par l'absence d'unité de gastroentérologie et de toxicologie au sein du CHU de Martinique avant 2012.

Le taux de recours à des traitements spécifiques de type NAC ou corticothérapie était bas de l'ordre de 75% dans notre étude. Le concept d'administration de la NAC pour toutes les hépatites fulminantes s'est généralisé au début des années 2010, après la parution de l'étude de Lee et son équipe [6] qui mettait en évidence une augmentation de la survie chez les patients traités par NAC, sans distinction de l'étiologie de l'hépatite. Cette pratique joue un rôle considérable dans la diminution de mortalité après 2012, notre étude montre de façon significative un lien entre l'administration de N-acétylcystéine et la survie.

## **8.6 Quand faut-il transférer un patient dans un centre de transplantation hépatique ?**

Notre étude suggère que la question du transfert en centre référent doit se poser dès les premières heures de prise en charge, le but étant de statuer avant l'installation d'un syndrome de défaillance multiviscérale. La présence de ce dernier constitue un facteur prédictif de mortalité.

Sur le plan clinique, l'installation d'une encéphalopathie profonde sur les premières heures, constitue également un facteur de gravité, signe une évolution de la pathologie et doit faire considérer un transfert après intubation oro-trachéale.

Sur le plan biologique, plusieurs éléments doivent être pris en compte, d'une part les facteurs de la coagulation et leur évolution qui ne sont interprétables qu'en l'absence d'administration de PFC et de syndrome de coagulation intravasculaire disséminée ; d'autre part la lactatémie, la bilirubinémie et la créatininémie qui sont des facteurs prédictifs de mortalité dans les hépatites fulminantes liées au paracétamol [24] [15].

Sur le plan évolutif, les hépatites subfulminantes sont de moins bon pronostic que les fulminantes, malgré une présentation moins sévère.

Au total, neuf patients ont été transférés en réanimation hépatodigestive de l'hôpital Beaujon. L'étiologie principale était l'intoxication au paracétamol. Le travail d'Ichai portant sur les patients sur liste d'attente de transplantation en urgence rapporte également que la première étiologie est l'intoxication au paracétamol.

Un patient est décédé pendant le transfert et deux quelques heures avant leur transfert, ceci soulève la problématique du moment adéquat pour le transfert. Durand et al, suggère de transférer tous les patients atteints d'hépatites fulminantes des DOM du fait de l'éloignement géographique. Notre étude montre que cela n'est pas réalisable en pratique. D'une part une évacuation sanitaire coûte en moyenne entre 14 000 et 20 000 euros et se justifie par la nécessité d'une thérapeutique non accessible sur le département. Par conséquent les cas n'ayant pas les critères de



transplantation ne sont pas proposés. D'autre part, si l'état du patient est trop instable, l'évacuation sanitaire n'est pas possible car trop risquée.

Nous nous sommes donc attachés à rechercher des facteurs prédictifs de transfert, afin d'éviter de nouveaux cas de décès du fait d'un transfert organisé tardivement. Il n'existait pas de différence notable entre le groupe transféré et non transféré sur les paramètres clinico-biologiques étudiés, hormis le syndrome de défaillance multiviscérale plus représenté chez les non transférés. Cependant, plusieurs biais sont à rapporter notamment le fait que la majorité des patients aient été transfusés, ce qui fausse les valeurs des paramètres d'hémostase. Le dosage de la lactatémie n'a pas été systématique alors que l'équipe de Bernal [24] a démontré son intérêt pour le suivi des Malheureusement, nos résultats ne peuvent être comparés avec ceux d'autres centres hospitaliers non référents, compte tenu de la nécessité d'anticiper une potentielle aggravation durant l'évacuation dont la durée minimum est de 16 heures.

Au total, et en l'absence de facteurs pronostiques clairement établis compte tenu de la rareté de la maladie et de l'hétérogénéité de sa présentation, la décision de transfert repose sur un faisceau d'argument: sévérité de l'insuffisance hépatique, cause, rapidité d'évolution, stade de l'encéphalopathie et présence ou non d'un syndrome de défaillance multiviscérale contre-indiquant le transfert.

Il est à noter qu'un avis à un centre référent n'a été demandé que pour 52 % des patients, ce qui est insuffisant puisque cet avis doit être pris devant toute hépatite aigue selon les recommandations d'experts [11].

### Quels patients doit-on transférer ?



**Trop tard** : encéphalopathie hépatique  
Et défaillance multiviscérale

**Trop tôt** : risques encourus lors du transfert  
Possibilité de guérison spontanée non évaluée

## 8.7 Quelle prise en charge avant le transfert ?

Compte tenu des résultats de notre travail et en accord avec les données de la littérature, nous proposons la prise en charge suivante devant la suspicion d'hépatite fulminante.

Dans un premier temps, il convient de rapprocher le patient du CHU et de l'hospitaliser en unité de soins critiques. Dès la phase précoce, le centre référent à savoir l'hôpital de Beaujon et plus précisément le service de réanimation hépatodigestif doit être informé.

Concernant la prise en charge thérapeutique, il convient de débiter le plus rapidement le protocole NAC (300mg/kg/24h) par voie parentérale. La perfusion de NAC doit être prolongée au-delà de ces 20 heures si l'hépatite est grave, l'objectif étant que le TP soit supérieur à 50%.

Par ailleurs, les facteurs potentiellement aggravants doivent être évités, pas d'administration de paracétamol, ni d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ni d'antibiotiques néphrotoxiques. Il en est de même pour toutes les molécules potentiellement sédatives. Une surveillance rapprochée des paramètres vitaux incluant l'état neurologique est nécessaire. La surveillance des paramètres biologiques doit être au minimum biquotidienne, il s'agit du bilan hépatique, des facteurs de la coagulation dont le facteur V, du ionogramme sanguin et de la créatininémie. Si l'hépatite est secondaire à une intoxication au paracétamol, la surveillance des lactates est également nécessaire.

Les défaillances d'organes doivent être corrigées. L'objectif de pression artérielle moyenne est de 70 mmHg justifiant un remplissage vasculaire adéquat voir l'utilisation d'amine vasopressive. En cas d'encéphalopathie, la pose d'une sonde nasogastrique pour éviter l'inhalation et l'intubation orotrachéale doivent être discutées. L'existence d'une insuffisance rénale aiguë peut nécessiter une épuration extra rénale en urgence pour corriger les troubles métaboliques. Il n'est pas recommandé d'administrer de plasma frais congelé, en dehors d'épisode hémorragique ou de geste invasif

potentiellement hémorragique, même en cas de diminution profonde des facteurs de la coagulation. En effet, l'administration de PFC augmente artificiellement les facteurs de la coagulation, l'analyse de la variation de la coagulation, élément clé de la surveillance, n'est alors plus possible. Dans notre population, un tiers des patients a été transfusé, ce qui montre que nos pratiques doivent changer, d'autant plus qu'un décès est imputable à un syndrome du compartiment abdominal attribué à une polytransfusion. Par ailleurs les infections bactériennes et fongiques doivent être recherchées et traitées précocement par une antibiothérapie empirique. Il est préconisé de mettre en route un traitement spécifique en cas de forte suspicion d'une étiologie : des corticoïdes pour les hépatites auto immunes, de la D-pénicillamine pour la maladie de Wilson ou encore de l'acyclovir pour l'hépatite herpétique.

En parallèle un bilan exhaustif à visée diagnostique doit être lancé : sérologie des hépatites, recherche d'arboviroses à tropisme hépatique et de leptospirose, paracétamolémie, alcoolémie, bilan auto-immun, bilan du cuivre et échographie hépatique.

L'élément clé de la prise en charge repose sur la collaboration précoce avec le centre référent, un contact téléphonique rapproché pour juger de l'évolution est nécessaire.

Un protocole de prise en charge avant transfert est proposé dans la partie annexe.

## 8.8 Coûts

Bien que le bénéfice d'une telle technique soit réel en termes de pronostic pour les patients, il serait simpliste d'éviter la question financière. En tout état de cause, en raison de l'état actuel du budget du CHU de Martinique, il y a de fortes raisons de craindre que le poids financier de ces transports ne puisse être supporté par notre établissement seul, sans se passer d'aides ou de subventions diverses.

Cette somme est prise en charge par la sécurité sociale avec un soutien de la part de l'ARS de la Martinique. Le coût du transport est évalué entre 14 000 et 20 000 € par patient. Ces coûts peuvent paraître importants, mais au vu du bénéfice obtenu auprès de ces patients, il serait impensable de ne pas pérenniser cette technique pour un seul motif pécuniaire.

Enfin, il ne faut pas non plus négliger le coût humain dans l'organisation et la réalisation de ces transferts : l'équipe du SAMU est disponible 24 h/24, et ses interventions durent au minimum 24 heures. La disponibilité des différents acteurs lors de ces missions ne doit pas non plus pénaliser l'activité habituelle des différents services (SAMU, réanimation).

## 8.9 Limites de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses limites. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. De plus, le faible échantillon de patients et à fortiori le manque de puissance ne permettait pas de détecter un critère fort en faveur d'un transfert notamment lors des analyses comparatives.

Cependant, cette pathologie étant relativement rare, il paraît difficile de mener une étude de plus grande ampleur, hors hôpital de référence. Il gagnerait à être complété par un travail descriptif inter-régional avec un plus grand nombre de patients tout en incluant ceux de la Guadeloupe et ceux de la Guyane Française.

Les données ont été recueillies dans les dossiers d'hospitalisation avec la possibilité de

données manquantes ou erronées. Par ailleurs, nous ne pouvons garantir le caractère exhaustif du recueil des patients. En effet, ce dernier a été réalisé à partir du codage médical des dossiers patients. De plus il n'existe pas à ce jour un registre national. Afin de pallier à ce biais, nous avons tenté de récupérer les dossier SAMU du logiciel SANTOR des patients ayant été transféré à l'hôpital Beaujon.

## **8.10 Perspectives et problèmes à résoudre**

Au total, la prise en charge des hépatites fulminantes doit être précoce, réfléchie et multidisciplinaire entre urgentistes, gastro-entérologues, hépatologues, réanimateurs, toxicologues etc. La décision collégiale prime sur la décision individuelle. Le traitement médical et la discussion avec un centre référent doivent donc être réalisés à la phase précoce de la prise en charge. Par ailleurs, une surveillance rapprochée clinico-biologique est nécessaire.

Nous proposons donc un protocole pour le CHU de Martinique, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients et de réunir dans un délai acceptable les informations nécessaires à la décision ou non de transfert. La collaboration avec notre centre référent, l'hôpital de Beaujon, constitue la clé de voûte du traitement de ces patients.

Lorsque l'indication d'une transplantation hépatique est posée, un transfert précoce en centre spécialisé est primordial voir même indispensable. De ce fait, ces patients doivent être tous hospitalisés en milieu de soins critiques.

Parmi les autres problèmes à résoudre, la proscription de tous les médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques, est primordiale. Bien souvent, les médecins généralistes et urgentistes sont les premiers à voir ces patients, ils ont la lourde charge de les orienter le plus vite possible vers des centres spécialisés, en vue d'une meilleure prise en charge. L'expérience montre que ce n'est pas toujours le cas.

Nous rappelons que la prescription d'antiémétique, de sédatifs, et d'antalgiques est contre-indiqué chez ces patients, du fait du haut risque d'aggravation qui les

conduiraient vers une encéphalopathie hépatique.

Ce travail porte uniquement sur les hépatites fulminantes, par conséquent les cas de décompensations aiguës des hépatopathies chroniques et les hépatites alcooliques aiguës ne sont pas pris en compte. Or, nous sommes exposés à la même problématique chez ces patients fragiles dont la prise en charge diffère. Une étude du même ordre réalisée sur cette population pourrait faire évoluer nos pratiques.

Par ailleurs, depuis de nombreuses années, le SAMU de la Martinique coordonne et réalise des évacuations sanitaires de patients vers la métropole.

Actuellement, le CHU de Martinique n'a pas l'agrément pour pratiquer la transplantation hépatique. Les patients nécessitant une telle transplantation doivent donc être transférés en métropole — dans la mesure où leur état clinique leur permet — dans des avions de ligne commerciaux. Néanmoins, cela suppose que le patient soit dans un état stable : ceci exclut donc le patient en syndrome de défaillance multiviscérale, qui s'il était en métropole serait inscrit sur liste de transplantation hépatique dite de « super urgence ». Il s'agit là d'une réelle perte de chance pour les patients de la région Antilles-Guyane. Il convient donc de réfléchir à l'intérêt d'acquérir un système de suppléance hépatique de type MARS, pour optimiser la prise en charge des patients les plus lourds. En effet, ce système permet en améliorant l'état hémodynamique et l'encéphalopathie hépatique [28], d'accompagner les patients en attente de greffe. Bien heureusement avec les années, l'équipe martiniquaise d'EVASAN a acquiert une expérience en termes de transport transatlantique de patients lourds. La pérennisation de ce véritable « pont aérien » entre les Antilles-Guyane et la métropole, associée au développement des prélèvements multi-organes dans les trois départements devraient permettre à notre CHU d'aboutir à la création d'un centre de transplantation hépatique en Martinique.

## **9. CONCLUSION**

L'insuffisance hépatocellulaire aigue est une affection grave qui peut, dans les cas les plus sévères, évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale, mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

Notre étude suggère qu'il est fortement recommandé de solliciter précocement une équipe spécialisée afin d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces hépatites. Par ailleurs, le recours à une transplantation hépatique doit être anticipé et considéré en l'absence d'amélioration malgré un traitement conventionnel optimal bien conduit, notamment par l'administration de N-acétylcysteine qui améliore considérablement le pronostic de ces patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6:97-106
- [2] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013 26;369(26):2525-34
- [3] Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res HepatolGastroenterol*. 2011 35(10):610-7
- [4] Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014
- [5] Han M.K., Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 2006; 34 : S225-31
- [6] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ, 2nd, Murray NG, McCashland T, Reisch JS, Robuck PR. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137:856-64, 864 e1
- [7] Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Delafosse B, Barange K, et al. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 2008; 48:377A
- [8] Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2012; 27;93(4):342-7



- [9] Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, Klempnauer J, Pollard S, Paul A, Belghiti J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012 ;57(2):288-96
- [10] Lee WM, Squires Jr. RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401-15.
- [11] Durand F, Hépatite grave: quand adresser les patients pour une transplantation? *Post'u* 2015
- [12] O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol.* 2014 ;60(3):663-70.
- [13] Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y; Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *HepatolRes.* 2012 ;42(1) :68-75.
- [14] Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourlie `re M, Adam R, Gugenheim J, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14(4)
- [15] Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, Mathurin P, Pruvot FR, Suc B, Wolf P, Soubrane O, Le Treut YP, Cherqui D, Hannoun L, Pageaux GP, Gugenheim J, Letoublon C, Saric J, Di Martino V, Abergel A, Chiche L, Antonini TM, Jacquelinet C, Castaing D, Samuel D; French Liver Transplant Teams. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl.* 2015;21(4):512-23.

- [16] Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, Rela M, Heaton N, O'Grady JG, Wendon J, Williams R. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74-80.
- [17] Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J Hepatol.* 2007 A;46(4):554-7
- [18] Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl.* 2007;13(10):1389-95.
- [19] Bernuau J, Benhamou JP. Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Hépatologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1993:923-42.
- [20] Anand AC, Garg HK. Approach to clinical syndrome of jaundice and encephalopathy in tropics. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(Suppl 1):S116-30.
- [21] Bonsignour JP, Brinquin L, Diraison Y, Lereveille R. Coup de chaleur d'exercice et atteinte hépatique. Problèmes diagnostiques et physiopathologiques. *Gastro-entérologie clinique et biologique* 1990 ;14 :105
- [22] Aubert, O. Deslanges. Hyperthermie d'effort, MAPAR 1997
- [23] Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007
- [24] Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359: 558-63.

[25] Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. Crit Care Med. 2006 ;34(2):337-43

[26] Osawa M, Ito Y. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipient. Liver transpl 2007 ;13 :566-70

[27] Transport intra-hospitalier des patients à risque vital

Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la société de réanimation de langue française (SRLF), de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de la société française de médecine.

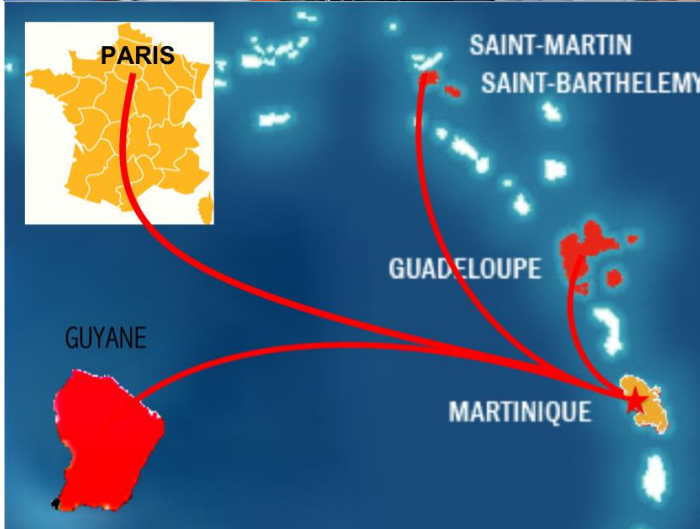
[28] Francoz C, Durand F. Liver assist device by MARS: interests and limitations in intensive care unit. Reanimation (2007) 16, 587-594.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Tableau récapitulatif des patients transférés pour transplantation

Patient	Age	Etiologie	Année transfert	Transfert	Evolution
1	27	Auto immune	2015	>48h	Regression sous corticothérapie et immunosuppresseur
2	43	Auto immune	2014	>48h	Transplantation super Urgence, Survie
3	33	Paracétamol	2011	>48h	Transplantation super Urgence, Décès
4	56	Paracétamol	2010	<48h	Régression spontanée
5	27	Paracétamol	2008	<48h	Régression spontanée
6	51	Paracétamol	2007	>48h	Régression
7	34	Paracétamol	2016	<48h	Transplantation super Urgence, Survie
8	63	Leptospirose	2007	NA	Décès avant transfert
9	50	Paracétamol	2014	NA	Décès avant transfert
10	23	Paracétamol	2014	<48h	Régression
11	62	Dengue	2012	>48h	Régression
12	30	Paracétamol	2012	<48h	Décès pendant transfert

## Annexe 2 : Photographies EVASAN



### ANNEXE 3 : Facteurs associés au décès

Caractéristiques des patients N (%)	Survivants N=24	Décédés N=12	p
	Moyenne ± EC		
Age	44 ± 4	59 ± 6	0,0465
Sexe masculin	14 (59%)	7 (58%)	NS
IGS II	23 ± 13	30 ± 6	0,01
Facteur V H0	25 ± 17	34 ± 21	NS
Facteur V H24	30 ± 4	20 ± 6	NS
Cinétique F V	+ 0,3 ± 0,8	- 0,4 ± 0,3	0,003
TP H0	27 ± 12	32 +/- 10	NS
TP H24	27 ± 13	23 ± 10	NS
Cinétique TP	-0,02 ± 0,05	-0,25 ± 0,09	0.04
Plaquette H0	157 ± 136	165 ± 105	NS
Plaquette H24	137 ± 114	121 ± 92	NS
Cinétique Plaquette	+0.15 ± 0.7	-0.22 ± 0.4	NS
Lactate H0	6 ± 6	9 ± 6	NS
Lactate H24	5 ± 4	10 +/- 6	NS
Cinétique Lactate	+0.02 ± 0.6	+0.2 +/- 0.9	NS
ASAT H0	7116 ± 8330	983 +/- 1430	0.01
ASAT H24	5569 ± 7415	2559 +/- 3395	NS
Cinétique ASAT	-0.2 ± 1	2 +/- 4	0.02
Bilirubine H0	120 ± 152	209 +/- 198	NS
Bilirubine H24	128 ± 156	238 +/- 187	NS
Cinétique Bilirubine	+0.15 ± 0.5	+0.5 +/- 0.9	NS
Ratio Bilirubine libre/conjugué	0.9 ± 1.2	24 +/- 64	NS
ALAT H0	3220 ± 3134	645 +/- 1279	0.01
ALAT H24	2812 ± 2441	1112 ± 1603	0.04
Cinétique ALAT	+ 0.6 ± 2	+ 2 ± 5	NS
EH H0	2 (9%)	6 (54%)	0.006
EH H24	8 (36%)	10 (90%)	0.001
Cinétique EH	6 (27%)	4 (36%)	NS
PAL H0	167 ± 148	199 ± 161	NS
PAL H24	160 ± 140	148 ± 95	NS
Cinétique PAL	-0.01 ± 0.05	-0.1 ± 0.08	NS
GammaGT H0	190 ± 198	279 ± 376	NS
GammaGT H24	180 ± 185	182 ± 210	NS
Créatinine H0	138 ± 122	158 ± 142	NS
Créatinine H24	158 ± 160	184 ± 148	NS
Cinétique créatinine	+0.08 ± 0.6	+0.16 ± 0.76	NS
SDMV H0	11 (44%)	8 (80%)	0.04

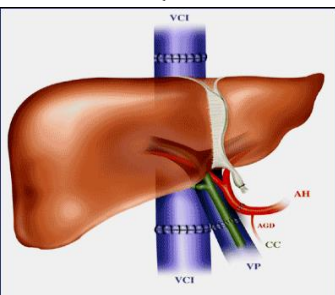
<b>SDMV H24</b>	14 (60%)	12 (100%)	0.002
<b>Cinétique SDMV</b>	3 (13%)	4 (27%)	NS
<b>Fibrinogène H0</b>	2.8 ± 1.6	2.1 ± 0.8	NS
<b>Fibrinogène H24</b>	2.4 ± 1.3	1.6 ± 0.9	NS
<b>Cinétique Fibrinogène</b>	-0.1 ± 0.2	-0.28 ± 0.4	NS
<b>pH H0</b>	7.37 ± 0.08	7.24 ± 0.17	0.02
<b>pH H24</b>	7.38 ± 0.10	7.23 ± 0.15	0.006
<b>Cinétique pH</b>	0.002 ± 0.01	0.003 ± 0.01	NS
<b>NAC</b>	22 (91%)	5 (41%)	0.0002
<b>Evolution aigue</b>	19 (86%)	8 (72%)	NS
<b>Avis Beaujon</b>	13 (59%)	3 (27%)	0.01
<b>Transfert Beaujon</b>	8 (27%)	1 (9%)	0.007
<b>Transfusion PFC</b>	7 (29%)	5 (41%)	NS
<b>Transfusion CGR</b>	9 (37%)	6 (50%)	NS
<b>Transfusion Plaquette</b>	<b>6 (25%)</b>	<b>4 (36%)</b>	<b>NS</b>

## Annexe 4 : Evaluation prix EVASAN

### EVALUATION COÛT MOYEN D'UNE EVASAN METROPOLE PAR LE SAMU 972

Evaluation du coût moyen d'1 EVASAN Métropole	Quantité	unité	Cout / unité	Coût total par EVASAN
<b>RECETTES (Prise en charge Sécurité Sociale)</b>	<b>1</b>	<b>unité</b>		<b>14 328,91 €</b>
<b>DEPENSES</b>				
IADE (payé 3 fois 7h)	21	h	23,41 €	491,61 €
IADE Indisponibilité Service	48	h	23,41 €	1 123,68 €
PH (payé 1 garde)	1	garde	264,63 €	264,63 €
PH Indisponibilité Service	48	h	57,69 €	2 769,12 €
Personnel administratif (1 ETP AMA)	1	coût moyen	194,30 €	194,30 €
<b>Titre 1</b>				<b>4 649,04 €</b>
<b>Titre 2</b>				
Transport aérien	1	billet d'avion	13 241,98 €	13 241,98 €
Transfert Hôpital Martinique - Aéroport Martinique	1	bon de transport	178,96 €	178,96 €
Transfert Aéroport Paris - Hôpital Métropole	1	bon de transport	907,97 €	907,97 €
Renvoi matériel	1	retour matériel	873,53 €	873,53 €
Matériel SMUR	1	maintenance	480,00 €	480,00 €
<b>Titre 3</b>				<b>15 682,44 €</b>
<b>Titre 4</b>				
				<b>237,46 €</b>
<b>TOTAL DEPENSES DIRECTES</b>				<b>20 568,94 €</b>
Charges de structure (10% des charges directes)				-0 €
<b>TOTAL DEPENSES</b>				<b>20 568,94 €</b>
<b>ECART</b>				<b>-6 240,03 €</b>





**Pôle RASSUR  
Urgences**

**Création : 15/03/2017  
Applicable au**

## DESTINATAIRES

**Médecins généralistes, médecins régulateurs du SAMU centre 15, médecins urgentistes, médecins anesthésistes et réanimateurs, médecins de l'Agence régionale de sante (ARS), infirmiers de l'IAO.**

### 1. Procédure et domaine d'application

- Définir la mise en place de la procédure de prise en charge des hépatite grave au CHU de Martinique
- Préciser les modalités organisationnelles nécessaires à la prise en charge intrahospitalière des hépatites graves avant transfert.

### 2. Hépatite Fulminante/ Subfulminante : altération majeure et globale des fonctions hépatiques.

TP ou Facteur V < 50% + encéphalopathie hépatique

Délai apparition encéphalopathie < 15j : Hépatite fulminante

Délai apparition encéphalopathie >15j : Hépatite subfulminante

### 3. Signes de gravité :

Stade encéphalopathie hépatique >ou=2 ; Défaillance multiviscérale

TP/Facteur V <20% ; Bilirubine tot >200 ; Cl Créatinine < 60 ; Lactatémie > 3mmol/l

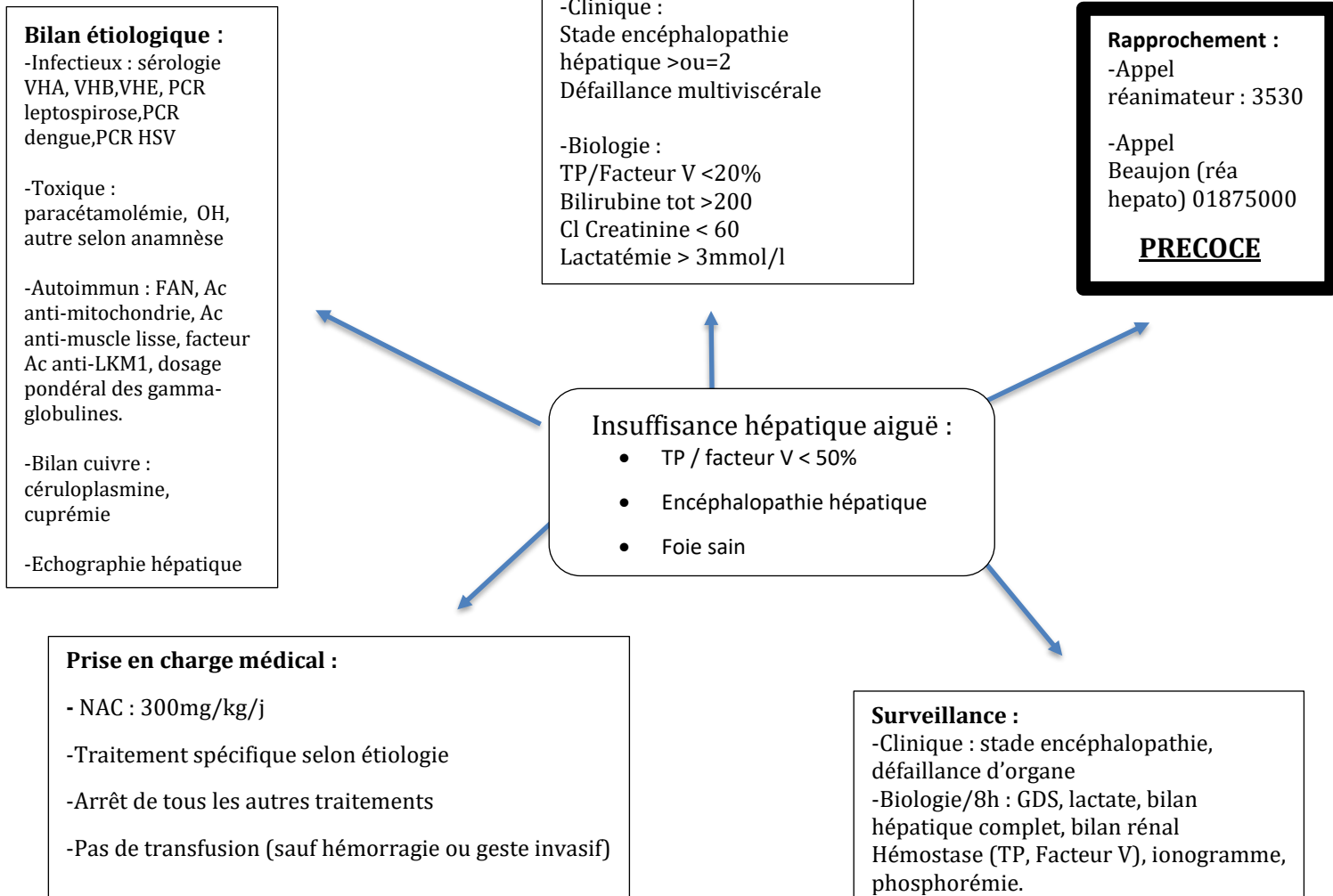
### 4. Prise en charge

- Rapprochement du service de réanimation de PZQ, réanimateur de garde 3530
- Contacter le médecin référent de l'hôpital Beaujon (réanimateur hépato) : 0140875000
- Hospitalisation en soins critiques : chambre seule, au calme. Surélévation de la tête de 30°
- Prise en charge médicale :
  - o N Acétyl cysteine : 300mg/24h (dilution dans soluté glucosé 5%)
  - o Contre-indication formelle de tout médicament hépatotoxique, néphrotoxique ou sédatif : paracétamol, AINS, aminoside, AINS, primpéran.
  - o Si douleur : Nefopam
  - o Si encéphalopathie : Lactulose +/- SNG pour éviter inhalation

Prise en charge des défaillances d'organes : hémodynamique : remplissage vasculaire souvent nécessaire • Rein : substances néphrotoxiques prohibées ; si épuration nécessaire, privilégier

une épuration continue. • Correction des anomalies métaboliques (apports en glucose, en phosphate). • Correction des troubles de l'hématose : O2

- Troubles de la coagulation : transfusion de PFC et de plaquettes seulement si hémorragie active ou en préalable à un acte invasif
  - Traitement spécifique selon l'étiologie Auto immune : Prednisone +/- Imurel ; Réactivation VHB : Tenofovir ; VHE : Ribavarine ; Herpès simplex : acyclovir ; Maladie de Wilson : d-Penicillamine ; Stéatose hépatique gravidique : discuter arrêt grossesse.
- Bilan sanguin /8h : NFS, TP, Facteur V, bilan CIVD, ionogramme sanguin, phosphorémie, créatinine, bilan hépatique complet, gaz du sang, lactate.
- Bilan étiologique : paracétamolémie, alcoolémie, céruloplasmine, cuprémie, cuprurie, VHA : IgM anti-VHA, VHB : Ag HBS + Ac anti-HBs, VHD (si VHB positif) : IgM anti-VHD, VHE : IgM anti-VHE, VIH 1 et 2 avec accord du patient, PCR HSV, PCR VZV, PCR HHV6, PCR leptospirose, sérologie leptospirose, PCR dengue, sérologie dengue, Ac anti-nucléaires, Ac anti-mitochondrie, Ac anti-muscle lisse, Ac anti-LKM1, dosage pondéral des gamma-globulines.
- Echographie hépatique (thrombose hépatique ?)
- Evaluation clinique rapprochée : stade encéphalopathie, doppler transcranien, défaillance organe.
- Discussion rapprochée avec l'équipe de Beaujon pour discuter transfert pour transplantation hépatique : 01875000



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

# DEMANDE D'IMPRIMATUR

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(Médecine Spécialisée)

Présentée par : Mme ARRAYAGO Marine  
Né(e) le 05/03/1986 à Paris  
Département : 75 Pays : France

Et  
Intitulée Transfert transatlantique des hépatites fulminantes vers un centre  
de transplantation hépatique

## Jury proposé

Président : M le Professeur M.Carles  
Juges : M le Professeur J. Roudie  
M le Maître de conférence C.Deligny...  
M le Docteur P.Gueye  
M le Docteur H.Mehdaoui  
M le Docteur D.Resiere

Vu Pointe-À-Pitre, le Le Président de Thèse  Professeur	Pour accord Pointe-À-Pitre, le Le Doyen de la Faculté de Médecine  Professeur Raymond CESAIRE
<b>AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE</b>  1      Pointe-À-Pitre, le .....  Le président de l'Université des Antilles  Professeur Eustase JANKY	

**ARRAYAGO Marine**

## **Transfert transatlantique des hépatites fulminantes vers un centre de transplantation hépatique .**

**THESE : MEDECINE**

**Qualification : Médecine Spécialisée**

**ANNEE : 2017**

**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0175**

**MOTS CLEFS :** Insuffisance hépatique aigue, hépatite fulminante, transplantation hépatique super urgence, EVASAN

**Objectif :** rapporter notre expérience et préciser le devenir des patients atteints d'hépatites fulminantes.

**Méthodes :** analyse rétrospective monocentrique incluant tous les patients ayant présenté une hépatite fulminante hospitalisés au CHU de Martinique entre 2007-2016 ; expression des résultats en moyenne  $\pm$  SD ou %.

**Résultats :** En 9 ans, 36 patients ont été hospitalisés dans notre hôpital pour hépatite fulminante dont 11 par le paracétamol et 8 d'origine indéterminée. L'âge moyen était de  $49 \pm 13$  ans, avec 21 hommes et 15 femmes. Le score IGS2 était de  $24 \pm 11$ . Vingt-sept patients ont reçu du N- acétylcystéine (NAC) ou un traitement spécifique en rapport avec l'étiologie. Vingt-cinq patients ont présenté un syndrome de défaillance multiviscérale dont 21 dans le groupe non transféré. Dix-neuf patients ont bénéficié d'un avis de centre référent, 9 ont été transférés et 3 transplantés (2 intoxications au paracétamol et 1 hépatite auto immune). Pour les patients transférés, l'âge moyen était de  $39 \pm 7$  ans, l'étiologie était principalement une intoxication au paracétamol (6 sur 9). La survie était de 66% pour la population générale, quatre décès sont secondaires à un syndrome de défaillance multiviscérale, deux sont dus à un choc hémorragique et un à une hypertension intracrânienne. Trois patients sont décédés avant ou pendant le transfert. Une limitation/arrêt des thérapeutiques a été décidé chez 2 patients compte tenu des comorbidités. L'absence d'administration de N-acétylcystéine (NAC), la présence de SDMV et une encéphalopathie hépatique sévère à la prise en charge étaient des facteurs liés significativement au décès.

**Conclusion :** La survie des patients présentant une hépatite fulminante est améliorée par la collaboration avec un centre spécialisé, un transfert précoce et l'administration de NAC.

---

**JURY : Président : Pr Michel CARLES**

**Juges : Pr Jean ROUDIE**

: Dr Christophe DELIGNY

: Dr Papa GUEYE

: Dr Hossein MEHDAOUI

: Dr Dabor RESIERE