



HAL
open science

Place du Prometheus® dans la prise en charge des hépatites fulminantes

Johanna Roubin

► **To cite this version:**

Johanna Roubin. Place du Prometheus® dans la prise en charge des hépatites fulminantes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02361336

HAL Id: dumas-02361336

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02361336>

Submitted on 13 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Place du Prométhée® dans la prise en charge des hépatites fulminantes

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Juin 2019

Par Madame Johanna ROUBIN

Née le 14 septembre 1990 à Aubagne (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

Madame le Docteur KELWAY Charlotte

Directeur

Monsieur le Docteur NAFATI Cyril

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Place du Prométhée® dans la prise en charge des hépatites fulminantes

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Juin 2019

Par Madame Johanna ROUBIN

Née le 14 septembre 1990 à Aubagne (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

Madame le Docteur KELWAY Charlotte

Directeur

Monsieur le Docteur NAFATI Cyril

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jacques Albanese

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour votre enseignement. J'ai beaucoup appris au cours des semestres passés dans vos services.

Monsieur le Professeur Fabrice Michel

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. C'est lors de mon premier stage d'interne dans votre service que j'ai appris l'anesthésie et comment faire face à la souffrance de nos patients. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Madame le Docteur Catherine Guidon

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre charisme et votre savoir sont pour moi un exemple. C'est avec un immense plaisir que j'aurai l'honneur de travailler au sein de votre équipe.

Monsieur le Docteur Cyril Nafati

Merci beaucoup d'avoir accepté de participer à ce jury. C'est pour moi un grand honneur. Je ne pouvais pas présenter ce sujet sans toi. Merci pour ces semaines et gardes passées ensemble, tu m'as beaucoup appris, toujours dans le calme et sans stress. C'est un exemple pour moi. Merci pour ces dernières relectures...

Madame le Docteur Charlotte Kelway

Ma Chacha, tout simplement MERCI. Tu as su voir l'intérêt que je portais à ce sujet au cours des semaines passées ensemble à la réanimation. Merci pour ta disponibilité et tout le temps que tu as consacré à ce travail. Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta pédagogie, ta bonne humeur, pour tes semaines de réa pas toujours faciles mais qui nous ont fait grandir. On a quand même beaucoup ri aussi ! Merci de m'avoir écoutée, de m'avoir soutenue dans certains choix. Merci pour cette amitié qu'on a construite ensemble.

Je sais que nos chemins ne sont pas prêts de se séparer, la Communauté vivra !!

A tous ceux que j'ai croisés...

A Valérie Chauvet, merci de m'avoir appris l'anesthésie en ce premier semestre d'interne. Ce n'était pas gagné ! Merci de m'avoir fait confiance.

A Manue Giaoui, mon coup de cœur de pédiatrie, merci pour ta douceur et ta gentillesse.

A Sophie Arnaud, sous cette carapace, un gros cœur, merci de m'avoir appris à pleurer aussi.

A Salah, euh pardon Michel, merci pour tous ces bons moments. On aura quand même bien ri ! Merci pour ta pédagogie au-delà de la médecine.

A Thibaud Triglia, merci de m'avoir appris à accepter l'échec et à le surmonter.

A toute l'équipe de Sainte Musse,

Yanis, Laurent, Aude, Audrey, Christophe, Gaëlle pour ta bonne humeur, Nathalie, merci pour ces gardes toujours très actives ! Cécile, merci pour cette bonne humeur, et ces parties de squash avec Nath !

A la RPPF,

Karim, pour les entrées à 18h, les cents pas dans la réa, Laurent, pour ta bonne humeur et toutes tes connaissances, Valéry pour ta rigueur et « le sens paysan ».

Merci à Vincent, Noémie, Elisa, Romain pour les gardes ensemble.

A l'HIA Sainte Anne,

Je n'ai jamais autant appris pendant un stage et gagner en autonomie, merci à Maximilien, Jean, Pierre-Emmanuelle, Philippe, Pierre, Guillaume, Claire, Julien, Bertrand, Sophie, Floriane et monsieur Meaudre. Jérôme et William !

Parce que Toulon.

A la Réanimation d'Aix,

Merci pour cette bonne humeur sans faille, les parties de babyfoot, vos connaissances des plus jeunes aux plus vieux. Laurent, merci pour ta confiance lors de tes semaines, j'ai compris ce qu'était l'échec d'extubation, Bruno, à deux estropiés, on formait un sacré duo, Jean-Luc, merci pour tes blagues toujours aussi drôles, Luc, le sage, maître de la ventilation, Florence, merci d'avoir insisté sur la nutrition, Marine, pour ton calme et ta gentillesse, Olivier, Philipe.

A Orny, pour ta patience et ta confiance.

A Michèle Loubat, une vraie dame de l'anesthésie.

A Salem, le maître du vasculaire,

A Maurice pour ton calme et ton savoir.

A la team de l'URCV :

Votre esprit de famille est un exemple.

A Su Emmanuelle, mon coup de cœur, tu m'inspires, quand je serai grande j'aimerais être comme toi.

A Gabrielle, merci pour avoir cru en moi et m'avoir poussée à vous rejoindre.

A Nicolas Pernoud, mon maître Yoda, merci pour tout ce que tu m'as appris, du curare au bleu de méthylène. Tu es THE anesthésiste-réanimateur.

A David, merci pour ton soutien, ton savoir, ta gentillesse, je t'admire beaucoup.

A Delphine, des potins et encore des potins, merci d'égayer mes journées.
A Romain, merci pour les pauses cafés, pour cet humour constant.
A Floflo, parce que tu es unique, les cheveux en bataille et en espadrilles !
A David, Benoit, Raph, merci pour tout ce que vous m'avez appris.
A Françoise, Patrice, Judith, parce que vous avez l'expérience.

A Anissa et Cindy, merci pour tout pendant ces 6mois, pour votre apprentissage, l'échographie cardiaque n'est plus un secret, pour les goûters et tea-time, pour votre gentillesse et votre amitié.

A toute l'équipe de l'HE, Mathias, Guillemette, Anne la baroudeuse, Thomas, merci de m'avoir permis de bosser avec vous et de continuer à apprendre à vos côtés.

A tous les IDE, AS de la RPPF Galinda, Elodie, Borges, Jaja, Rémi et les autres, la team URCV Yousra, Sophia, Sophie, Meghan et j'en passe. A tous les autres que j'ai croisés en stage, à tous ces bons moments passés avec eux. Aux IADES de tous les blocs, Marion, Carine, Greg, Laeti, Gene, merci pour tout, heureusement que vous êtes là. A Marion, Lionel, Thierry et Marc.

A ma famille...

A mes parents, Maman et Fred, pour m'avoir toujours soutenue et accompagnée dans ces études et dans mes choix, de Grenoble à Marseille. Merci pour votre amour, merci d'être pour moi ce cocon dans le lequel je viens me réfugier. J'espère vous avoir rendus fiers de moi.

Fred, tu as parfaitement joué ce rôle de père, je t'en suis éternellement reconnaissante.

A ma sœur Vanessa, à mes frères et sœurs Céline, Mélanie et Johan, à cette famille qui ne finit pas de grandir.

A ma grand-mère, merci pour ton amour inconditionnel, à lui qui n'est pas là mais qui j'espère est fière de moi.

A ma tante Nicole, merci de ton soutien, de ta présence dans des moments difficiles.
A Mohamed.

A mes oncles et tantes, Michel et Jacqueline, mes cousins Alexandre et Christelle, à tous nos souvenirs et tous ces étés passés ensemble.

A Héloïse, à notre amitié depuis presque 20ans, merci d'avoir toujours été là, dans l'intimité de ma vie, de m'avoir soutenue. Merci pour ton soutien ces fameux vendredi...merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années et c'est pas fini. Nos vies changent mais rien n'est différent.

A Marie-Claire, ma seconde mère, merci pour tous ces moments passés chez toi, merci pour la correction des fautes d'orthographe. A Loune, à Lélette qui m'ont accueillie comme si j'étais de leur famille.

A Quentin, cet être hors du commun, comme un frère, je sais qu'au fond tu m'adores !

A Catherine, ma mère adoptive de Grenoble. Merci pour ce soutien inconditionnel pendant ces années à Grenoble, de la P1 à la D4. Vous avez toujours été là, vous m'avez aimée comme votre fille. Merci pour ces moments de détente à la pharmacie, chez vous, avec les chevaux... Je pouvais tout vous dire, et vous m'écoutez, vous me rassuriez. Je ne saurai comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Nadège, merci d'être toi, un petit bout de femme avec son caractère, merci pour les petits déj à la pharmacie, les pauses l'après-midi, les balades.

A Françoise, même loin je ne t'oublie pas.

A mes amis...

La Team Grenoble, bientôt 10ans d'amitié...

A Mimi, ma Mimichat, malgré les km rien ne change, merci d'être toujours là, promis je viens te voir en Nouvelle-Calédonie pour faire la connaissance du petit bout.

A Lolo, le petit chat, merci pour ta douceur, ton écoute, ta confiance, je sais que je peux tout te dire.

A Vinou, merci pour cette amitié sans faille, des sous-colles ensemble au Guatemala, à la vie marseillaise... finalement, tu n'es jamais loin et heureusement !

A Beubeu, parce que je tiens beaucoup à toi, à notre amitié, tu as été plus important que tu ne le penses.

A Guigui, mon Guigui, tu es quelqu'un que j'admire par ta gentillesse, ta générosité et ton humour, merci d'être là.

A Alexis, entre grimpe et zen-attitude, tu es un médecin hors pair, à bientôt dans les Hautes-Alpes !

A Raph, à Manon, à Toto, à Gui, le papa du groupe, à Lili qui est rentrée dans la bande et que j'adore, et à tous les autres.

A Marion, ma Rougus, parce que c'est toi, tu es unique, de la D1 à maintenant, de l'Inde à Marseille, cette amitié perdure, tu vas me manquer.

A Justine, pour cette amitié depuis le début de l'internat.

A Julie, à notre amour pour les apéros, le QG change mais l'amitié reste la même.

A Micka, parce que tu m'impressionnes, à Delphine, ma secouriste préférée, à vous deux et à toutes les sorties d'escalade, d'alpi, les barbecues, les apéros qui nous attendent, ici ou dans les Alpes.

A Milena, aussi déjantée que merveilleuse, tu as surpassé tes maîtres, merci pour ton éternelle bonne humeur.

A Aldrick, parce que Mélinouche je t'adore, à Diane, ma Didi, je te l'ai déjà dit, tu es formidable, prends confiance.

A Clairette, à nos idéaux et apéros, à chaton...

A Camille, mon mannequin préféré, à Ada, la Parisienne.

A ce trio, tous ces souvenirs d'Erasmus à Stockohlm, road trip suédois, aurores boréales, apéros, bouffes, vous avez rendu ces moments encore plus magiques. Merci à la salle de sport, sans elle on ne sait pas à quoi on ressemblerait.

A tous mes co-internes et tous ceux que j'ai croisés : Raph, Thibaud, Jérémy, Johana, Marie-Vanille, Julie, Alexandre, Xavier, Ambroise, Zoé, Benjamin, Anne, Camille, Laura, Gabriel, Solène, Sophie, Mathieu, Mickael, Quentin, Mathilde, Nicolas, Pauline, Sophia, Chinois, Yohan, Audrey parce que tu me manques.

A PJ, depuis le premier semestre, tu es là, merci pour tout ce que tu m'as appris (ma première VVC), pour ton soutien à Sainte Anne, pour ton implication dans cette thèse et bien sûr pour ton amitié, merci de toujours m'accueillir à bras ouverts !

A Barnabé, mon fil rouge, t'avoir à mes côtés a rendu cet internat plus heureux. Merci de ton soutien notamment ces derniers jours...

A Lola, quelle belle rencontre nous deux ! Merci pour ta confiance, ton écoute lors des coups de blues, pour les apéros, pour ton humour, tes confidences ! Merci d'être là tout simplement à mes côtés.

A Béa, ma dame Béatrice, mon éternel âme sœur, merci pour ton amitié, pour tous ces stages passés ensemble, sans toi l'internat n'aurait pas été le même.

A Hadrien, parce que je t'aime.

Place du système Prometheus (FPSA) dans la prise en charge des hépatites fulminantes

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	2
INTRODUCTION.....	3
ETAT DES CONNAISSANCES.....	7
ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE	7
INTOXICATION AU PARACETAMOL	8
<i>Généralités.....</i>	<i>8</i>
<i>Pharmacocinétique.....</i>	<i>8</i>
<i>Physiopathologie.....</i>	<i>10</i>
N-ACETYL-CYSTEINE	12
SYSTEME PROMETHEUS	13
MATERIEL ET METHODE	16
DESIGN DE L'ETUDE.....	16
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	16
SYSTEME PROMETHEUS.....	17
TRAITEMENT MEDICAL STANDARD	17
<i>Symptomatique.....</i>	<i>17</i>
<i>N-acétyl-cystéine.....</i>	<i>17</i>
DONNEES COLLECTEES	18
CRITERES DE JUGEMENT ET OBJECTIF DE L'ETUDE	18
ANALYSE STATISTIQUE	18
RESULTATS.....	19
PATIENTS INCLUS : FLOW CHART	19
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	19
DONNEES ETIOLOGIQUES	20
MORTALITE A 28 JOURS ET A 90 JOURS.....	23
RECOURS A LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE	23
RESULTATS SECONDAIRES	25
<i>Stade d'encéphalopathie hépatique.....</i>	<i>25</i>
<i>Analyse des séances du système Prometheus.....</i>	<i>25</i>
<i>Epidémiologie de l'hépatite fulminante au sein du centre.....</i>	<i>25</i>
DISCUSSION.....	27
MORTALITE ET RECOURS A LA TRANSPLANTATION.....	27
ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE	28
FONCTION D'EPURATION.....	28
ETIOLOGIES	29
SECURITE	30
TOLERANCE HEMODYNAMIQUE.....	30
LIMITES DE L'ETUDE.....	31
CONCLUSION	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33
COMMUNICATIONS.....	36

LISTE DES ABREVIATIONS

IHA	Insuffisance hépatique aiguë
TP	Taux de Prothrombine
MARS	Molecular Absorbant Recirculating System
FPFA	Fractionated Plasma Separation and Adsorption
NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinone-imine
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
PACA	Provence Alpes Côte d'Azur
CERAR	Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation
CNIL	Comité National de l'Informatique et des Libertés
NAC	N-acétyl-cystéine
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
IGS II	Indice de Gravité Simplifié
EH	Encéphalopathie Hépatique
HTIC	HyperTension IntraCrânienne
INR	Rapport International Normalisé
ASAT	Aspartate AminoTransférase
ALAT	Alanine AminoTransférase
FV	Facteur V
NAD	Noradrénaline
SDMV	Syndrome de Défaillance MultiViscérale
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
LATA	Limitations et Arrêt des Thérapeutiques Actives
MELD	Model for End-stage Liver Disease

INTRODUCTION

Le foie est un organe clé, il assure des fonctions métabolique, de synthèse et d'élimination. L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) est une pathologie rare responsable d'un taux de mortalité élevé en l'absence de traitement spécifique [1] [2]. Elle est caractérisée par une dysfonction hépatique d'évolution rapide associée à une baisse du taux de prothrombine, en l'absence d'hépatopathie chronique sous-jacente [3]. Elle est dite sévère lorsque le TP est inférieur à 50%. Elle est considérée comme grave lorsqu'elle est associée à une encéphalopathie hépatique, ce qui traduit un déséquilibre entre la nécrose des hépatocytes et leur régénération. On parle d'hépatite fulminante lorsque le délai qui sépare le début de l'ictère de l'apparition de l'encéphalopathie hépatique est inférieur à 15 jours et sub-fulminante lorsque ce délai est entre 15 jours et 3 mois. Dans la littérature, on retrouve un taux de mortalité en l'absence de traitement variant de 60% à 90% [4][5].

L'étiologie la plus fréquente d'insuffisance hépatique aiguë est de loin l'intoxication au paracétamol en Europe, comme aux Etats-Unis [2][6]. Selon les récentes recommandations formalisées d'expert, l'intoxication au paracétamol représente en France la cause la plus fréquente d'indication à la transplantation hépatique en urgence (22%) [3]. L'âge moyen retrouvé de l'intoxication au paracétamol en Europe est de $34,2 \pm 11$ ans. Les intoxications médicamenteuses autres qu'au paracétamol (antiépileptique, antituberculeux, antibiotiques) sont en augmentation (10%) [6]. Les étiologies virales (16,6%) et l'IHA d'étiologie indéterminée (27,5%) restent fréquentes. D'autres causes plus rares (maladie de Wilson, hépatite auto-immune) sont à rechercher nécessitant un bilan exhaustif dès l'admission du patient associé à un interrogatoire minutieux ainsi qu'à un examen clinique rigoureux.

Les complications de l'IHA sont nombreuses et graves [1]. La survenue d'une hyperlactatémie pour les IHA dues au paracétamol marque un tournant dans l'évolution et représente un élément pronostic majeur [7]. L'apparition d'une encéphalopathie hépatique aggrave le pronostic (37,8% de survie versus 90,1%, $p < 0,0001$) avec un risque d'œdème cérébral, d'hypertension intracrânienne menant au coma puis au décès [8]. La physiopathologie reste mal comprise, mais elle est directement liée à l'altération de la fonction de détoxification du foie responsable de l'accumulation de toxines liées aux protéines et principalement à l'albumine dans le sang [9] [10].

A ce jour, le seul traitement efficace diminuant la mortalité reste la transplantation hépatique. Elle augmente significativement la survie des IHA (survie à 2 ans de l'ordre de 90%) [11]. Il s'agit d'une intervention majeure, non dénuée de risque à court et long terme. La greffe implique un traitement immunosuppresseur à vie, lui-même source de complications, à considérer surtout chez les jeunes patients. Mais surtout l'accès à la greffe est limité par le nombre de greffons. Il existe également des contre-indications (état psychiatrique, problèmes sociaux) à la transplantation qui laissent ces patients sans ressource thérapeutique.

Des critères pronostiques prédictifs de la mortalité sans transplantation hépatique ont été établis [12] [13]. Ils ont permis de créer des scores d'éligibilité à la greffe. Les plus utilisés sont ceux de Clichy-Beaujon et du King's College. Les critères du King's College diffèrent selon si l'insuffisance hépatique est secondaire à une intoxication au paracétamol ou non (*Figure 1*).

ALF due to paracetamol

- Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion
- Lactate >3 mmol/L or
- The 3 following criteria:
 - Hepatic encephalopathy >grade 3
 - Serum creatinine >300 µmol/L
 - INR >6.5

ALF not due to paracetamol

- INR >6.5 or
- 3 out of 5 following criteria:
 - Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis
 - Age <10 years or >40 years
 - Interval jaundice-encephalopathy >7 days
 - Bilirubin >300 µmol/L
 - INR >3.5

Beaujon-Paul Brousse criteria (Clichy)

- Confusion or coma (hepatic encephalopathy stage 3 or 4)
 - Factor V <20% of normal if age <30 year
or
 - Factor V <30% if age >30 year
-

Figure 1 : Critères de mise en liste de transplantation : King's College et Clichy-Beaujon [14]

Du fait de la pénurie de greffons, des dispositifs extracorporels se sont développés ces dernières années. Ils représentent une option thérapeutique dans la prise en charge de l'IHA. Ils permettent une suppléance de la fonction d'élimination du foie notamment dans l'attente d'un greffon, voire dans l'attente d'une régénération hépatique spontanée.

L'historique commence à la fin des années 1950 avec les échanges plasmatiques et la perfusion de charbon sans qu'il existe un effet sur la survie et l'épuration des toxines [15]. Dans les années 1990 apparaissent deux systèmes extracorporels de suppléance hépatique. Il s'agit du système MARS en 1993 (Molecular Adsorbant Recirculating System) et en 1999 du système Prometheus (FPSA Fractionated Plasma Separation and Adsorption, Fresenius Medical Care) [16]. Les deux systèmes ont pour principe l'épuration des toxines liées à l'albumine. La première utilisation du système Prometheus est réalisée en 2003 par Rifai, qui met en évidence l'efficacité clinique en terme de réduction de concentration des toxines liées à l'albumine mais sans résultat significatif sur la mortalité [17]. Aucun effet indésirable grave n'est à déplorer au cours de cette étude assurant l'innocuité du système. Plusieurs travaux ont suivi comparant les deux systèmes MARS et Prometheus dans la prise en charge des insuffisances hépatiques aiguës ou aiguës sur hépatites chroniques. En 2013, l'étude FULMAR avec le système MARS a eu comme objectif principal l'étude de la survie à 6 mois [18]. Il s'agit d'une étude randomisée, prospective et multicentrique avec 110 patients atteints d'IHA sur foie sain dont 38,2% liée à une intoxication au paracétamol. Concernant la survie à 6 mois, il n'y a pas de différence significative entre le traitement médical standard et le MARS. Or, l'analyse en sous-groupe met en évidence un bénéfice du MARS pour le groupe paracétamol sans atteindre la significativité (85% de survie contre 68,5%, $p=0,46$). Seule la survie sans transplantation est significativement supérieure dans le groupe paracétamol chez les patients qui ont reçu au moins trois séances de MARS.

Notre réanimation utilise depuis quelques années le système Prometheus. Or le nombre de publications concernant l'utilisation du système Prometheus dans le cas d'une insuffisance hépatique aiguë est restreint. L'enjeu de l'insuffisance hépatique aiguë grave est celui de la transplantation hépatique : pénurie de greffons, coût pour la société et difficulté selon la gravité de savoir quand transplanter. L'atteinte neurologique est également un élément pronostic majeur de cette pathologie.

Le foie a une grande capacité de régénération et l'utilisation du Prometheus pourrait permettre d'attendre un possible rétablissement de la fonction hépatique.

L'objectif de notre étude était de rechercher l'impact du système Prometheus sur la mortalité et le recours à la transplantation hépatique chez des patients atteints d'hépatite fulminante inscrits sur liste de transplantation.

ETAT DES CONNAISSANCES

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est définie par 4 stades d'aggravation neurologique (*figure 2*). Sa présence au cours de l'IHA modifie considérablement le pronostic des patients. Son mécanisme est mal connu mais deux hypothèses sont évoquées. La première hypothèse incrimine l'altération du débit sanguin cérébral avec une perte de l'autorégulation. La deuxième retient l'accumulation de glutamine issu du métabolisme de l'ammoniaque. L'hyperammoniémie retrouvée est directement liée à l'altération hépatique du cycle de l'urée. La glutamine étant un métabolite osmotiquement actif, elle est responsable d'un gonflement astrocytaire par transfert d'eau [9][10]. Elle entraîne également une augmentation du passage des acides aminés aromatiques par son action sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Le stress oxydatif, les cytokines, les phénols ont également un rôle dans l'installation de cette complication neurologique. [19]

Stades	Etat de conscience	Troubles de la personnalité	Troubles neurologiques
Infraclinique	Normal	Absent	Altérations neuropsychologiques
Stade I	Trouble du sommeil	Euphorie ou dépression, diminution de l'attention, irritabilité, confusion légère	Trouble de la coordination et des praxies, ralentissement psychomoteur.
Stade II	Somnolence, léthargie	Comportement inapproprié, confusion	Astérisis, ataxie, désorientation temporelle
Stade III	Somnolent mais réveillable	Confusion marquée, accès de fureur	Astérisis, désorientation temporelle et/ou spatiale, parole incompréhensible
Stade IV	Coma non réveillable	Coma	Posture de décérébration

Figure 2 : Les stades d'encéphalopathie hépatique selon Conn et Lieberthal

Intoxication au paracétamol

Généralités

C'est en 1886 que fut découvert fortuitement le premier dérivé du paracétamol : l'acétanilide, en étudiant l'effet anti-parasitaire du naphthalène. Au milieu du XX^{ème} siècle, le véritable principe actif, le paracétamol, est découvert. Il fut alors utilisé dans les années 1950 aux Etats Unis, appelé acetaminophen (en Europe la contraction du nom scientifique PARA ACETYL AMINO PHENOL a donné PARACETAMOL). En France, il a été introduit en 1957. Le Doliprane® (paracétamol comme seul principe actif) fait son apparition en 1961. Les premiers rapports sur son hépatotoxicité sont publiés dans les années 1970 avec les premiers cas de surdosage responsable de décès. Il est fréquemment utilisé pour les tentatives de suicide en Europe et aux Etats Unis, ce qui en fait une des premières causes d'insuffisance hépatique aiguë.

Pharmacocinétique

La résorption après administration orale se fait presque en totalité au niveau du tube digestif. Sa biodisponibilité par voie orale est proche de 80%. On retrouve les concentrations les plus élevées au niveau du foie et du rein. Il est principalement métabolisé au niveau du foie (plus de 90%). Les deux principales voies sont : la glycuronoconjugaison, environ 50 à 55% du métabolisme et la sulfoconjugaison, 20 à 40% du métabolisme, 5% passe par le cytochrome P450 [20]. Les différents métabolites inactifs sont ensuite éliminés dans les urines en 24 heures. Au niveau du foie, la voie du cytochrome P450 conduit à la formation du N-acétyl-p-benzoquinone-imine ou NAPQI (*figure 3*). C'est un métabolite actif toxique pour le foie. La région centro-lobulaire du foie est la plus touchée car elle est particulièrement riche en cytochrome P450 [21]. A doses thérapeutiques, le NAPQI est inactivé via sa liaison au glutathion réduit, présent en forte concentration dans les hépatocytes, puis éliminé dans les urines. Le glutathion agit également comme rétro-contrôle négatif sur le cytochrome P450 diminuant ainsi la formation du métabolite actif.

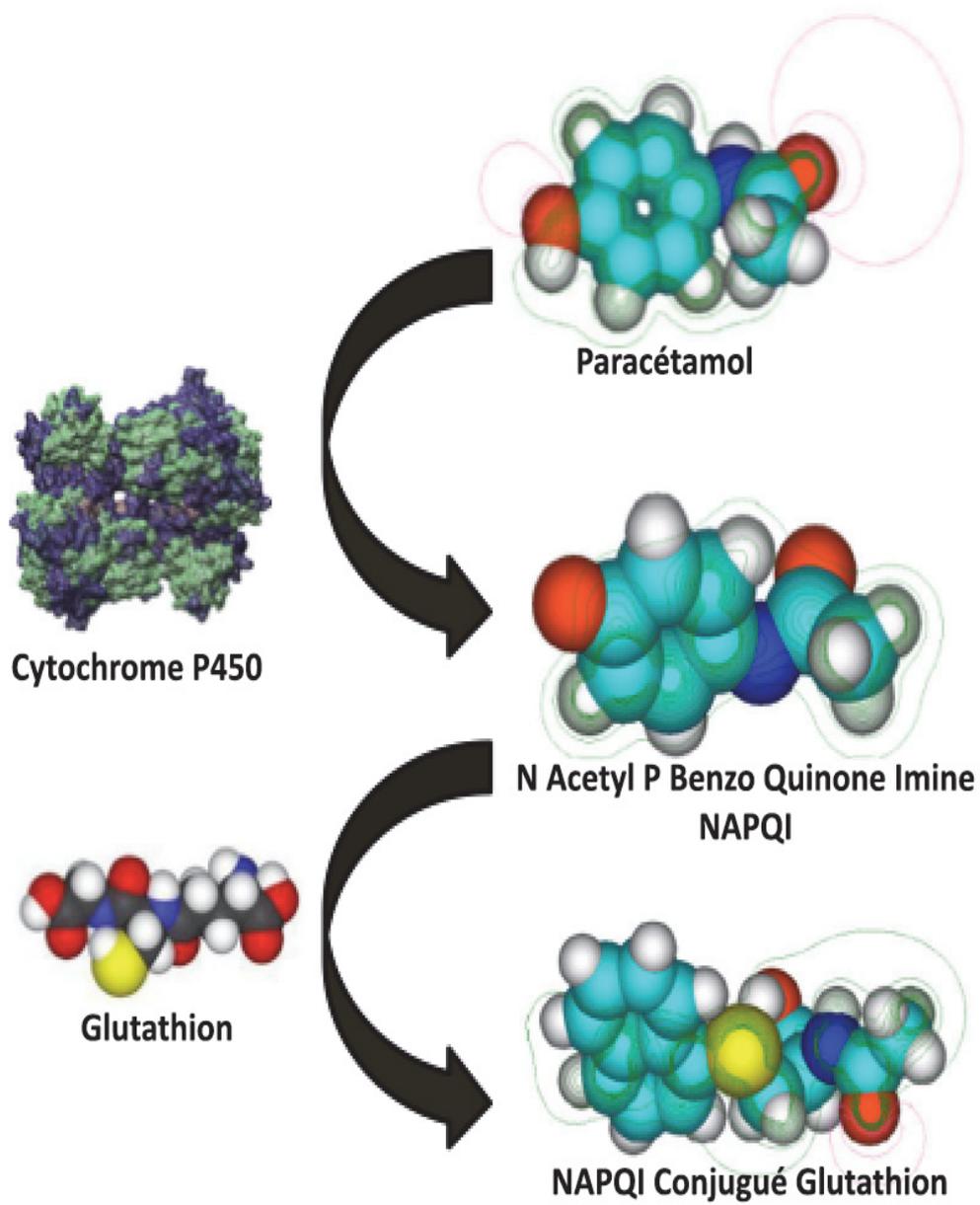


Figure 3 : Métabolisme hépatique du paracétamol.

Physiopathologie

La toxicité hépatique lors d'une intoxication au paracétamol survient pour une dose absorbée supérieure à 150 mg/kg chez l'adulte. Le risque d'atteinte hépatique est fonction de la quantité de paracétamol, de la concentration à H4 et H16, de l'activité de la voie du CYP450 et de la réserve en glutathion. Si le paracétamol est pris en excès, les deux voies principales sont saturées. La métabolisation du paracétamol excédentaire se fait via le cytochrome P450 entraînant la formation de NAPQI. Tout le stock de glutathion va être utilisé pour inactiver le NAPQI en excès. Le NAPQI non lié au glutathion va s'accumuler et devenir toxique pour le foie. Il entraîne une cytolyse hépatique par atteinte mitochondriale directe. (Figures 4 et 5)

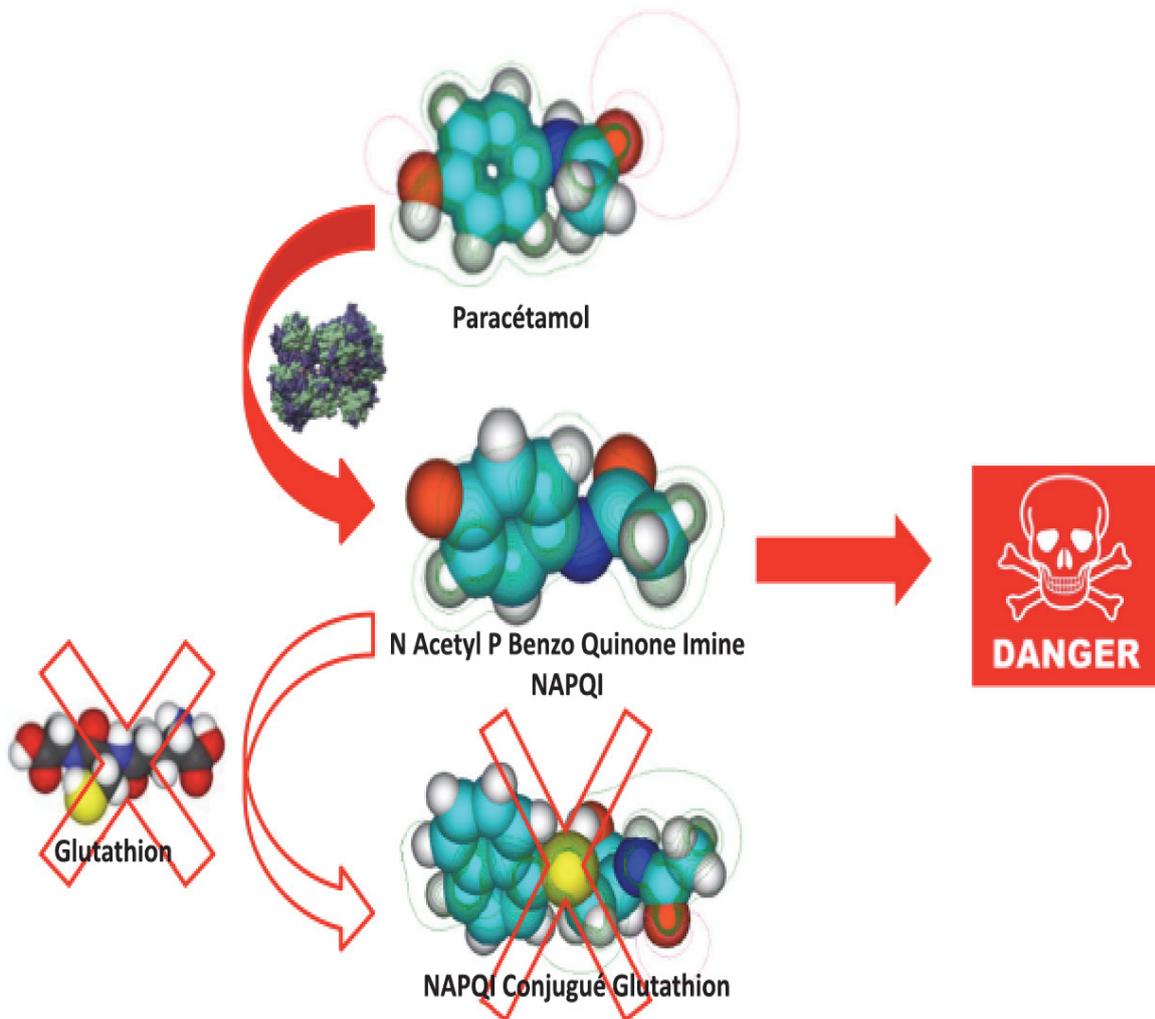


Figure 4 : Intoxication au paracétamol, excès du métabolite actif NAPQI.

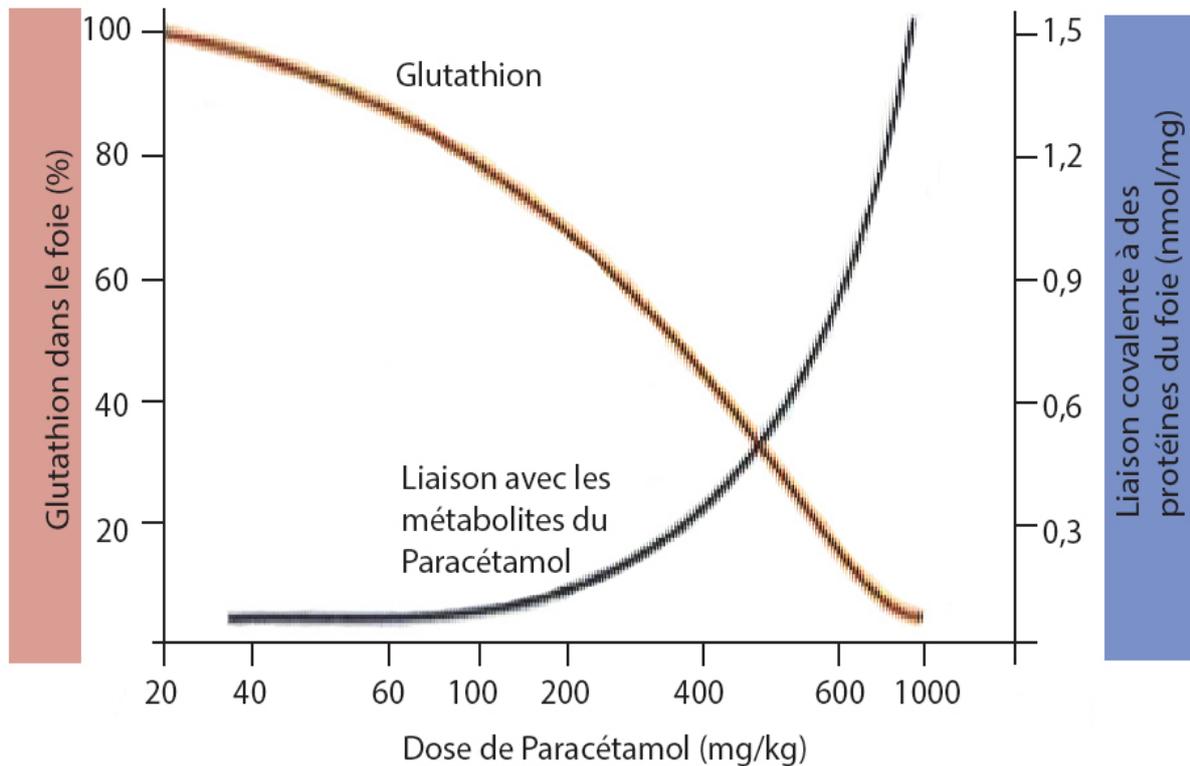


Figure 5 : Réserve de glutathion en fonction de la dose de paracétamol ingéré : la toxicité du paracétamol survient lorsque le système glutathion est dépassé par la quantité de NAPQI à détoxifier.

L'atteinte rénale peut représenter 50 à 70% des insuffisances hépatiques aiguës [22]. Les lésions sont nombreuses mais il s'agit essentiellement de nécrose tubulaire aiguë [1]. En cas d'intoxication au paracétamol, la fréquence d'atteinte rénale est plus élevée du fait de la toxicité directe du NAPQI sur les tubules rénaux entraînant des lésions tubulaires [20]. On retrouve une nécrose tubulaire ou corticale de l'endothélium vasculaire et quelque cas de néphrite interstitielle.

N-acétyl-cystéine

Le N-acétyl-cystéine (NAC) agit comme un antidote contre l'intoxication au paracétamol (*figure 6*). Il permet la reconstitution des réserves en glutathion. Il a été démontré qu'il avait un effet hépato protecteur, anti-inflammatoire, anti-oxydant et vasodilatateur améliorant la perfusion des organes en dysfonction [23][24][25]. Son utilisation doit être la plus précoce possible car plus le délai est long, plus les dommages hépatiques sont importants [26]. Il est maintenant utilisé quel que soit le délai de l'intoxication au paracétamol et quelle que soit l'étiologie de l'IHA grave [27]. Le NAC est un élément essentiel de la prise en charge médicamenteuse permettant de limiter l'évolution vers une EH grave ainsi que de diminuer la mortalité [28].

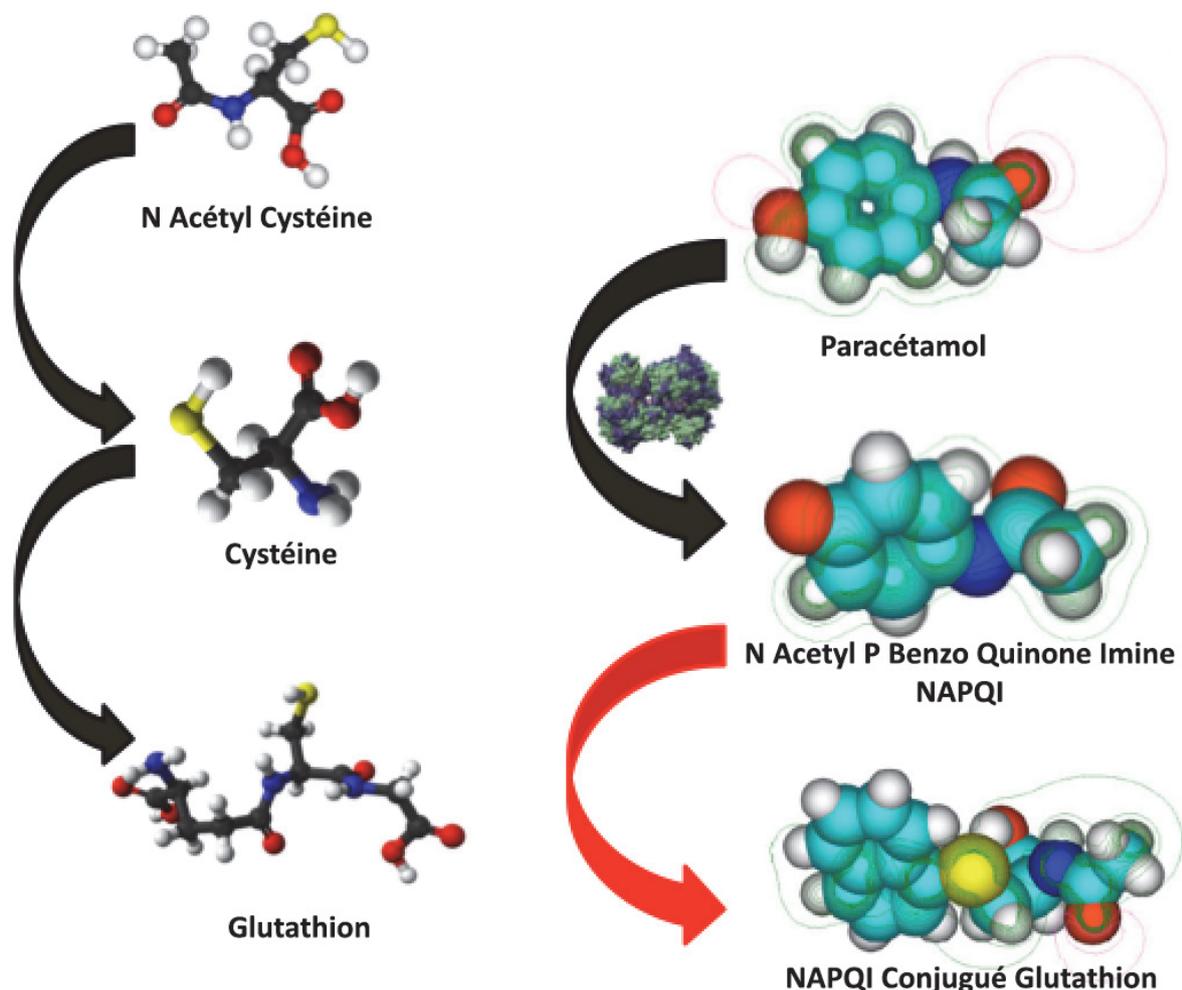


Figure 6 : Action du NAC, restauration des réserves en glutathion permettant de diminuer l'accumulation du NAPQI toxique pour le foie.

Système Prometheus (figure 7)

Le système Prometheus combine deux processus, un processus FPSA pour l'épuration des toxines liées à l'albumine insolubles dans l'eau et un processus d'hémodialyse conventionnelle pour les toxines hydrosolubles [16]. Le sang du patient est aspiré (à travers un cathéter bi-lumière de marque GamCath 13F/20cm) dans un premier circuit où l'albumine est filtrée à travers une membrane AlbuFlow (Fresenius Medical Care, *figure 8*) dont le point de coupure est de 250 000 Da. Puis l'albumine passe à travers deux colonnes d'adsorption : le prometh 01 composé d'une résine neutre (charbon activé) qui retient les composés hydrophobes (acides biliaires, phénols, acides aminés aromatiques) et le prometh 02 composé d'une colonne échangeuse d'ions fixant les toxines chargées négativement comme la bilirubine [16][29]. L'albumine détoxifiée retourne au patient via un circuit d'hémodialyse conventionnelle qui épure les toxines hydrosolubles. Il n'y a pas de recours à de l'albumine exogène.

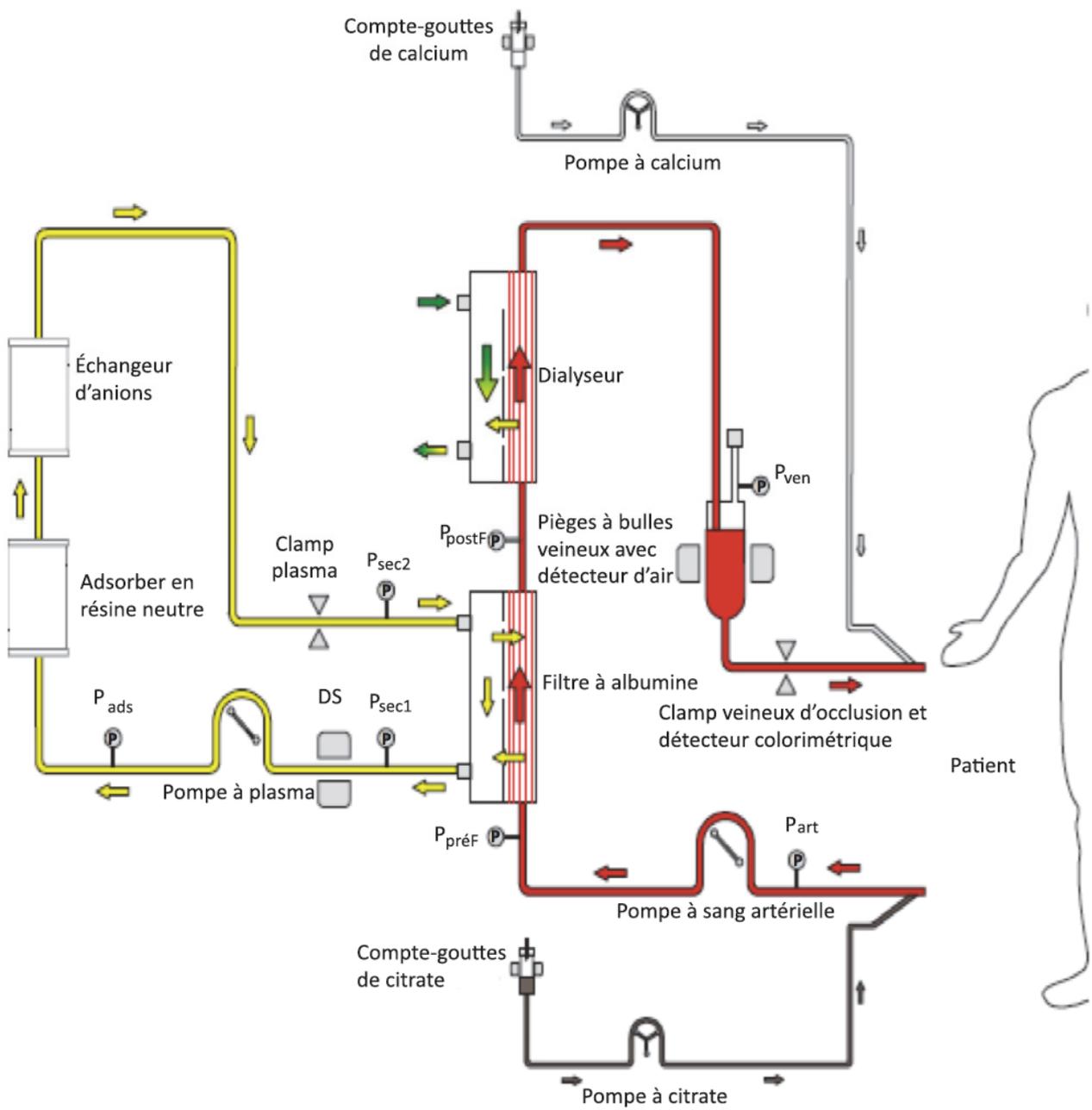


Figure 7 : Schéma du système Prometheus



Figure 8 : Membrane Albuflow, membrane sélective, cut-off 250 kDa permettant une sélection par diffusion de l'albumine ainsi que les molécules de plus petit poids moléculaire.

MATERIEL ET METHODE

Design de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique au sein de la réanimation polyvalente et des pathologies du foie du CHU La Timone à Marseille (un des deux centres de référence de transplantation hépatique dans la région PACA), composée de douze lits. Nous avons défini l'IHA grave comme une dysfonction hépatique avec un TP inférieur à 50% associée à une encéphalopathie hépatique, elle était dite fulminante lorsque le délai entre l'ictère et l'apparition de l'encéphalopathie hépatique était inférieur à 15 jours. De décembre 2010 à décembre 2015, tous les patients admis pour hépatite fulminante étaient inclus.

Deux groupes de patients étaient définis, le groupe ayant bénéficié du système Prometheus en plus du traitement médical standard et le groupe ayant bénéficié du traitement médical standard seul.

Les données étaient recueillies sur la base de données informatiques du CHU avec le dossier médical informatisé de la réanimation des pathologies du foie. Cette étude était approuvée par le Comité d'Ethique de Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR IRB référence IRB00010254). Le fichier de données était déclaré à la CNIL (MR3 numéro de déclaration 2045701v0).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'*inclusion* étaient les suivants : signes d'insuffisance hépatique aiguë sévère et éligibilité aux critères de mise en liste de transplantation hépatique. Tous les patients étaient mis en liste avec la même priorité. Les patients étaient inscrits sur liste de transplantation hépatique selon les critères du King's College en cas d'intoxication au paracétamol ou selon les critères de Clichy-Beaujon pour les autres étiologies.

Les critères d'*exclusion* étaient : coma d'origine non hépatique, insuffisance cardiaque ou choc cardiogénique, choc septique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulopathie préexistante, saignement actif ou non contrôlé.

Les patients avec une contre-indication à la transplantation hépatique étaient également exclus : néoplasie, atteinte cérébrale irréversible, défaillance multi-viscérale, hémopathies, maladie psychiatrique.

Système Prometheus

Le système Prometheus était prescrit à la discrétion du médecin de la réanimation. Les séances duraient en moyenne 6h, une fois par jour. Le nombre minimum était de 3 séances, sauf si le patient sortait des critères d'IHA grave.

Traitement médical standard

Symptomatique

Toute dysfonction d'organe était traitée.

En cas de défaillance neurologique sur encéphalopathie hépatique au-delà du stade 2, les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique étaient contrôlées afin d'obtenir une normocapnie, normothermie, normoglycémie, normonatémie. Le patient était placé sous ventilation mécanique si nécessaire avec une sédation adaptée voire une curarisation. Un doppler trans-crânien était réalisé plusieurs fois par jour pour détecter des signes d'hypertension intra-crânienne. Une osmothérapie était prescrite si évolution vers une HTIC.

En cas de défaillance rénale, une épuration extra-rénale était débutée à la discrétion du praticien.

L'utilisation d'amines vasopressives (noradrénaline) était prescrite pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65mmHg.

L'utilisation d'antibiotiques ou d'antifongiques en probabiliste, large spectre était introduite en cas d'état septique.

N-acétyl-cystéine

Systématiquement, un traitement par NAC était débuté quel que soit le délai de l'intoxication au paracétamol, y compris si l'insuffisance hépatique n'était pas due au paracétamol. Son utilisation devait être la plus précoce possible. Il était utilisé selon le schéma suivant : 150 mg/kg sur 60 min, 50 mg/kg sur 4h, 150 mg/kg sur 16h puis 300 mg/kg sur 24h jusqu'à récupération d'un TP supérieur à 50%.

Données collectées

Les données clinico-biologiques des patients étaient extraites du logiciel informatique propre au service.

Les paramètres démographiques des patients (sexe, âge, poids, taille, durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, score SOFA à l'admission, score SOFA avant séance de Prometheus, score IGS II, durée de ventilation mécanique, mortalité à J28 et à J90, nombre de séances de Prometheus, inscription sur liste de transplantation, transplantation hépatique) étaient colligés.

Les causes d'hépatite fulminante étaient recherchées dans les dossiers médicaux. Lorsqu'une prise de plusieurs médicaments était retrouvée, elle était notée polymédicamenteuse et indéterminée lorsqu'aucune étiologie n'était retrouvée.

Pour chaque patient, le nombre de séances était collecté ainsi que les données biologiques à l'admission, avant et après séance de Prometheus.

Tous les événements indésirables au cours de la séance étaient notifiés notamment la mauvaise tolérance hémodynamique et les cas de coagulopathie.

Critères de jugement et objectif de l'étude

Les critères de jugement principal de l'étude étaient la mortalité à 28 jours et à 90 jours et le recours à la transplantation hépatique dans chaque groupe.

Les critères de jugement secondaires portaient sur la comparaison du stade d'encéphalopathie hépatique avant et après séance de Prometheus, l'efficacité du système Prometheus sur les critères biologiques et l'épidémiologie de l'hépatite fulminante dans notre service.

Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane et interquartile et comparées en utilisant un test de Mann-Whitney. L'analyse de la mortalité et du recours à la transplantation entre les deux groupes a été effectuée grâce au test Chi-deux. Le seuil de significativité retenu était un $p < 0,05$.

Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel R.

Dans un premier temps, les deux groupes étaient comparés en termes de mortalité et de nombre de transplantations hépatiques. Dans un second temps, au sein du groupe Prometheus, il a été effectuée une analyse de l'efficacité de la séance avant et après sur les critères clinico-biologiques.

RESULTATS

Patients inclus : Flow chart (figure 9)

Sur la période d'étude de 5 ans, 41 patients étaient admis pour hépatite fulminante au sein de la réanimation. Vingt-quatre étaient inclus dans l'analyse. Dix-sept patients étaient exclus : 3 pour choc cardiogénique, 3 pour choc septique, 2 pour syndrome de défaillance multi viscérale, 1 pour contre-indication psychiatrique, 1 pour syndrome de détresse respiratoire et 2 pour limitation thérapeutique sur néoplasie. Cinq patients ne répondaient pas aux critères de mise en liste de transplantation.

Parmi les 24 patients retenus pour analyse :

- 12 patients étaient traités par le système FPSA en plus du traitement médical standard constituant le groupe PMT
- 12 patients étaient traités uniquement par le traitement médical standard constituant le groupe standard.

Caractéristiques des patients

Le tableau 1 reprend les données démographiques des patients. Soixante-six pourcent de la population générale était des femmes avec un âge médian de 38 ans (31-46).

Pour ce qui concerne les indices de gravité, on retrouve un score médian IGSII de 42 (25-58) et un score SOFA médian de 4,5 (4-8), le taux de lactate médian était de 5,45 mmol/L (3-10).

Tous avaient une encéphalopathie hépatique ou développaient une encéphalopathie dans les jours suivant l'admission. Le stade d'encéphalopathie hépatique médian à l'admission était de 2 (0-3). On remarque un stade d'encéphalopathie hépatique à l'admission plus élevé dans le groupe PMT par rapport au groupe standard : stade 3 (2-4) versus 1 (0-3) ($p=0,029$).

La durée de ventilation mécanique était de 3,5 jours (1-6) dans le groupe PMT alors qu'elle n'était que de 1 jour (1-1,2) dans le groupe n'ayant pas bénéficié de séance de Prometheus ($p=0,024$).

Les posologies d'amines vasopressives ne différaient pas significativement entre les deux groupes. On retrouvait des posologies en moyenne plus élevées dans le groupe PMT avec 1,5 mg/h contre 0,5 mg/h dans le groupe standard ($p=0,27$).

L'administration de N-acétylcystéine ne différait pas entre les deux groupes. Tous, quelle que soit l'étiologie de l'hépatite aiguë, bénéficiaient du protocole d'administration du N-acétyl-cystéine.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les données biologiques à l'admission. Le TP médian était de 19% (12-21), le FV médian de 17,5% (10-32), la créatinine médiane de 83 $\mu\text{mol/L}$ (60-107), un taux d'ASAT et d'ALAT médian de l'ordre de 2092 UI/L (1155-4639) et de 2454 UI/L (1087-4974) respectivement. La bilirubine totale médiane était de 58,7 $\mu\text{mol/L}$ (44-274). On retrouvait une bilirubinémie totale moins élevée dans le groupe PMT avec une médiane de 49,5 $\mu\text{mol/L}$ (38-58) versus 237 $\mu\text{mol/L}$ (70-358) dans l'autre groupe.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 8,5 jours (5-14). La durée médiane d'hospitalisation était de 27 jours (19-43) sans différence significative entre les deux groupes.

Données étiologiques

L'étiologie la plus fréquemment rencontrée dans cette série de patients était l'intoxication au paracétamol avec 45,8% soit 11 patients, 8 dans le groupe PMT versus 3 dans le groupe standard ($p=0,106$).

L'intoxication médicamenteuse autre (polymédicamenteuse) représentait 12,4% des étiologies. Dans 20,8% des cas l'étiologie restait indéterminée. L'insuffisance hépatique aiguë sur réactivation de VHB représentait 4,1% des cas. Des étiologies plus rares comme la maladie de Wilson, l'hépatite A, l'intoxication à l'Amanite Phalloïde étaient également observées à hauteur de 4% chacune.

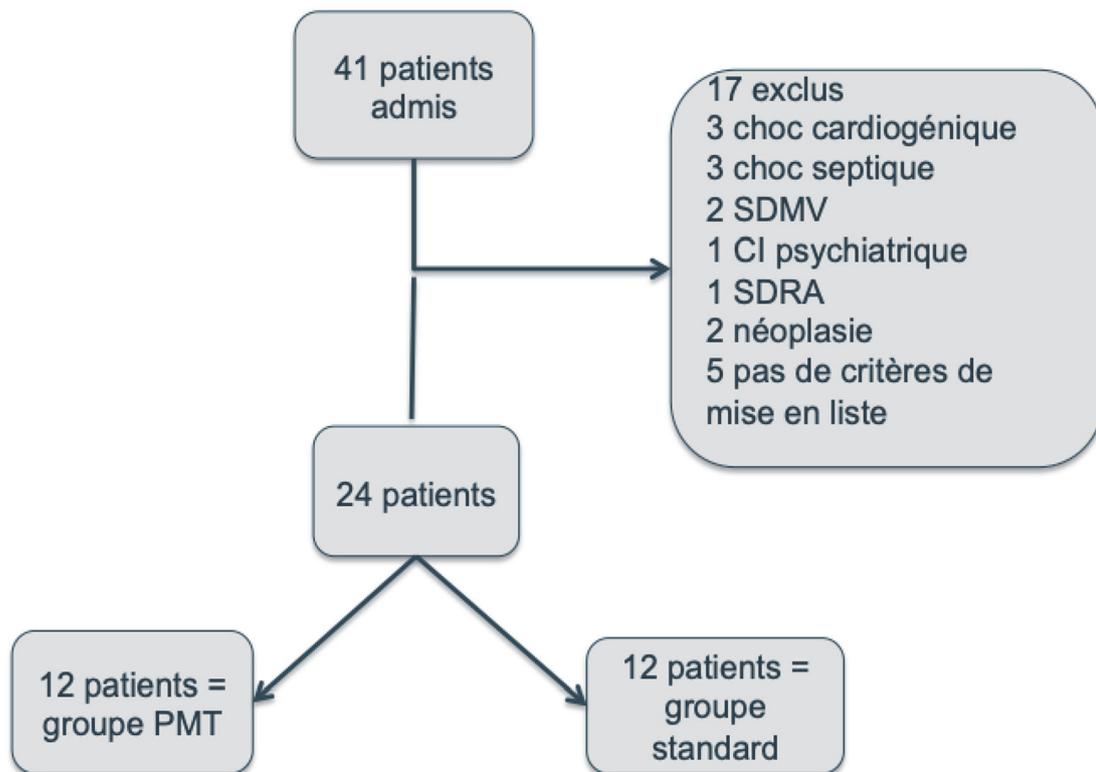


Figure 9 : Flow chart

Tableau 1 **Caractéristiques des patients**

	Population générale n=24	PMT n=12	Groupe standard n=12	p
Age (ans)	38,5(31-46)	39,5(29-46)	38(33-44)	0,95
Sexe féminin (n,%)	16(66%)	10(41,6%)	6(25%)	0,08
IGSII	42(25,5-53)	50(29-56)	28(21-49)	0,16
SOFA	4,5(4-8)	4,5(4-10)	4,5(3,7-6,5)	0,53
Durée de séjour (jours)				
Réanimation	8,5(4-14,5)	9,5(3-16,5)	7,5(5-13)	0,68
Hospitalière	27,5(19-43)	27,5(12,5-51)	27,5(23-30)	0,86
Stade EH	2(0-3)	3(2-4)	1(0-3)	0,02
Données biologiques :				
TP (%)	19,5(12-21)	18(10-21,5)	20(13-21,2)	0,35
Facteur V (%)	17(10-32)	14(8-26)	25,5(14-32)	0,17
INR	4(3,7-6)	4(3,6-7,4)	4(3,7-5,6)	0,35
Plaquettes (G/L)	210(140-249)	208(237-145)	217(136-251)	0,75
Hémoglobine (g/dL)	11,7(10,8-12,8)	11,4(10,5-12,7)	11,8(11,2-12,8)	0,70
Globules blanc (G/L)	11,9(7-15)	13,8(16-8,7)	11(14)6,6)	0,24
Bilirubine tot (µmol/L)	58,8(43-274)	49,5(37-58)	237(70-357)	0,03
Bilirubine conj (µmol/L)	48,7(27-196)	32(24-47)	156(51-234)	0,08
ASAT (UI/L)	2092(1154-4639)	2663(1795-6834)	1865(853-3138)	0,11
ALAT (UI/L)	2454(1086-4974)	3889(1456-5738)	1644(850-3334)	0,22
Albumine (g/L)	31,3(27-33)	31,9(27-33)	30,7(27-33)	0,50
Urée (mmol/L)	4,8(3,8-6,5)	5,1(4,1-6,5)	4,6(3,8-7,5)	0,81
Créatinine (µmol/L)	83,5(60-106)	103,4(70-110)	78(56-90)	0,41
Lactatémie (mmol/L)	5,4(2,9-10)	8,5(4,5-12,4)	3,4(2,8-6,9)	0,07
Noradrénaline (mg/h)	1,2(0,6-1,6)	1,5(0,8-2,5)	0,6(0,5-1,5)	0,27
VM (jours)	1(1-3,5)	3,5(1-6)	1(1-1,25)	0,02
NAC (n,%)	20(83,3%)	11(45,8%)	9(37,5%)	0,31
Causes d'IHA (n,%)				
-Paracétamol	11(45,8%)	8	3	0,10
-Indéterminée	5(20,8%)	2	3	
-Médicamenteuse	3(12,4%)	0	3	
-Virale	2(8,2%)	0	2	
-Autre	3(12,4%)	2	1	

PMT : Prometheus ; IGSII : Indice de Gravité Simplifié ; SOFA : Sequentiel Organ Failure Assessment ; EH : encéphalopathie hépatique ; IHA : Insuffisance hépatique aiguë ; TP : temps de prothrombine ; INR : International Normalized Ratio ; VM : ventilation mécanique ; NAC : N-acétyl-cystéine

Mortalité à 28 jours et à 90 jours

Aucune différence significative n'était retrouvée en terme de mortalité entre les deux groupes. Concernant la mortalité à 28 jours, on notait 2 décès dans le groupe PMT versus 1 dans le groupe standard ($p=1,00$). A 90 jours, il n'y avait pas de différence significative : 3 décès dans le groupe PMT versus 1 dans le groupe standard ($p=0,59$).

Le tableau 2 reprend les résultats de la mortalité à J28 et à J90 ainsi que le recours à la transplantation.

Tableau 2 Mortalité et Recours à la transplantation

	Population Générale	PMT	Groupe standard	p
	n=24	n=12	n=12	
-Mortalité J28	3	2	1	1,00
-Mortalité J90	4	3	1	0,59
-Transplantation hépatique	13	4	9	0,04

PMT : Prometheus

Recours à la transplantation hépatique (figure 10)

Au total, 13 patients (54,1%) étaient transplantés. Le recours à la transplantation hépatique était plus faible dans le groupe de patients ayant bénéficié du Prometheus. Quatre patients étaient transplantés dans le groupe PMT contre 9 dans le groupe standard ($p=0,041$).

Le temps moyen entre la mise en liste de transplantation hépatique et la transplantation hépatique ne différait pas entre les deux groupes et était de l'ordre de 97h (45-216).

Entre l'admission et la mise en liste, on retrouvait une médiane de 1 jour (0-1,5).

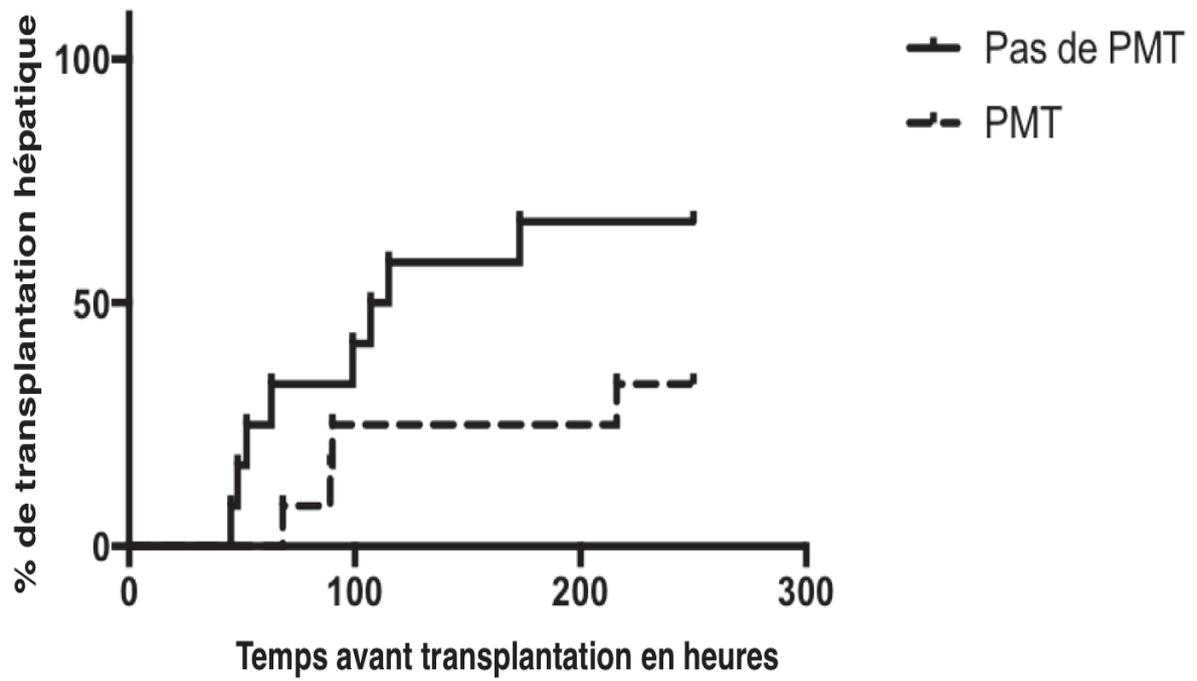


Figure 10 : Recours à la transplantation hépatique

Résultats secondaires

Stade d'encéphalopathie hépatique

L'état neurologique s'améliorait après séance de Prometheus. Le stade d'encéphalopathie hépatique médian était de 1 (0-2) après la séance contre 4 (3-4) avant la séance ($p=0,002$).

Analyse des séances du système Prometheus

Le nombre médian de séances était de 1 (0,5-1,5). Parmi les paramètres biologiques étudiés, on retrouvait une diminution significative des chiffres d'urée et de créatinine. Le chiffre moyen d'urée était de 2,3 mmol/L après une séance contre 5,2 mmol/L avant ($p=0,006$) et la créatinine était de 29,4 $\mu\text{mol/L}$ après séance de Prometheus versus 93,9 $\mu\text{mol/L}$ avant ($p=0,009$). On retrouve une diminution significative du taux de plaquettes après Prometheus à 125 G/L sachant que le taux moyen avant le Prometheus était de 171 G/L ($p=0,046$).

Le taux d'hémoglobine ainsi que le TP et le facteur V ne différaient pas après traitement par Prometheus.

On ne retrouvait pas de différence concernant les transaminases et la bilirubine.

La lactatémie restait stable avant et après les séances de Prometheus ($p=0,64$). Les posologies de Noradrénaline n'augmentaient pas au décours des séances de PMT ($p=0,34$).

Aucun évènement indésirable grave n'était à déplorer au décours des séances notamment en terme d'accident hémorragique.

Les données des séances de Prometheus sont résumées dans le tableau 3.

Epidémiologie de l'hépatite fulminante au sein du centre

Au total, 260 patients étaient transplantés entre 2010 et 2015 dans notre centre. Pour 13 d'entre eux, l'étiologie était une hépatite fulminante.

Cela représente 5% du total des transplantations au cours des 5 années étudiées.

On retrouve une moyenne de 2,6 hépatites fulminantes par an au sein de notre service.

Tableau 3 Analyse des séances de Prometheus

	Avant PMT	Après PMT	p
TP (%)	14 (10-19)	16 (10-19)	0,95
Facteur V (%)	13 (7-23)	13 (12-30)	0,189
Plaquettes (G/L)	145 (70-195)	123 (52-157)	0,04
Hémoglobine (g/dL)	11 (9-12)	11 (9-12,5)	0,93
Bilirubine totale (µmol/L)	44 (33-54)	32,6 (29-45)	0,26
Bilirubine conj (µmol/L)	25 (20-37)	24 (18-28)	0,29
ASAT (UI/L)	2588 (1353-4103)	2010(958-6431)	0,50
ALAT (UI/L)	3387 (1402-3948)	2581 (1781-3950)	0,49
Albumine (g/L)	28 (26-31)	30,8 (29-32)	0,34
Urée (mmol/L)	5 (3-7)	2 (1,7-3)	0,006
Créatinine (µmol/L)	83,5 (58-116)	40,5 (35-87)	0,009
Lactatémie (mmol/L)	6,3 (3-9)	4,7 (3-5,3)	0,64
Noradrénaline (mg/h)	1,5 (0,8-2,5)	0,6 (0-2,3)	0,34

DISCUSSION

L'IHA grave ou hépatite fulminante est une pathologie rare. La mortalité est élevée et l'enjeu majeur car le seul traitement efficace reste la transplantation hépatique. Notre résultat principal montre l'absence d'amélioration de la survie mais une épargne de greffons dans le groupe Prometheus. Ce travail est le premier à étudier l'utilisation du système Prometheus en cas d'insuffisance hépatique aigue. Il s'agit de la plus grande cohorte sur le sujet.

Mortalité et recours à la transplantation

Notre étude montre qu'il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité à 28 jours et à 90 jours entre les deux groupes. A ce jour, seule la transplantation hépatique améliore la survie. L'analyse de la littérature ne retrouve pas non plus d'amélioration du pronostic que ce soit pour le système Prometheus avec l'étude KRIBBEN HELIOS ou le système MARS avec l'étude FULMAR [18][30]. Deux travaux récents de 2016 et 2017 montrent une diminution de la mortalité par l'utilisation du système MARS chez des patients porteurs d'hépatopathie chronique décompensée [31][32]. Or, nous avons étudiés des atteintes hépatiques aiguës sur foie à priori sain. De plus, le manque de puissance de notre travail du fait du petit nombre de patients et compte tenu de la rareté de la pathologie peut expliquer cette absence de différence.

Cependant, le recours à la transplantation hépatique semble être moins fréquent dans le groupe PMT et ce de façon statistiquement significative ($p=0,041$). Cela concorde avec l'étude FULMAR dans laquelle la survie sans transplantation est significativement supérieure chez les patients ayant bénéficiés d'au moins 3 séances de MARS ($p=0,004$), notamment dans le groupe paracétamol.

De plus, les deux groupes de notre étude étaient comparables en termes de gravité. Chaque patient était inscrit sur liste suivant les mêmes critères (King's college ou Clichy-Beaujon selon l'étiologie). Il n'y avait pas de différence de délai entre la mise en liste et la transplantation entre les deux groupes. En moyenne les patients étaient transplantés dans les quatre jours suivant leur inscription sur liste. Ce délai est semblable aux données de la littérature comme dans l'étude d'Ostapowicz et al [33]. Contrairement à l'étude FULMAR où le délai entre la randomisation et la

transplantation était très court, en moyenne 16 heures [18]. Dans notre travail, le délai étant plus long, le Prometheus a probablement permis de limiter l'aggravation de l'encéphalopathie hépatique tout en laissant au foie le temps de se régénérer. Ainsi, le recours à la transplantation était moins fréquent malgré un nombre de séance inférieur à 3.

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est associée à un mauvais pronostic, elle est une des principales causes de décès au décours de l'IHA. Une EH de haut grade laisse présager de la survenue d'un œdème cérébral et donc d'une HTIC dans 38 à 81% des cas [10]. Plusieurs travaux ont montré que la survie était moins bonne (37% si EH versus 90% si IHA sans EH) et ce notamment lorsque le stade d'encéphalopathie était égal ou supérieur à 3 [8][33]. Or, nous retrouvons une amélioration significative de l'état neurologique des patients après séance de Prometheus ($p=0,002$) comme cela a été démontré dans plusieurs travaux sur les systèmes de suppléance sur les défaillances chroniques ou aiguës [34][35].

Un des points forts du système Prometheus est sa supériorité par rapport au système MARS en terme de clairance des toxines liées aux protéines du fait de la haute affinité du matériel adsorbant des colonnes d'adsorption [36]. Ainsi, l'état neurologique des patients s'améliore de façon nette (stade d'EH à 1 après séance de PMT contre 3 avant la séance).

Démontrer une diminution de mortalité sur un si petit échantillon est impossible. Mais le fait d'agir sur l'encéphalopathie hépatique permet probablement de diminuer la mortalité de ces patients à plus grande échelle.

Fonction d'épuration

Le taux de bilirubine n'est pas abaissé après séance de Prometheus. Contrairement à la majorité des travaux, notre étude s'intéresse à l'hépatite fulminante. Le foie est sain, les chiffres de bilirubine sont peu élevés voire normaux à l'admission notamment en cas d'intoxication au paracétamol. Malgré la gravité de l'atteinte hépatique, il n'a pas été possible de mettre en évidence une efficacité de l'épuration de la bilirubine. De plus, le taux du groupe PMT était significativement inférieur à

celui du groupe standard (49,5 μ mol/L contre 237 μ mol/L respectivement, $p=0,03$). L'étiologie entre les deux groupes n'était pas comparable avec notamment plus d'intoxication au paracétamol dans le groupe PMT et plus d'étiologies virales dans le groupe standard.

La bilirubine reste un élément important notamment dans les critères du King's College pour les IHA non liées à une intoxication au paracétamol. Cependant, il n'est pas pris en compte pour l'IHA due au paracétamol. Son intérêt est rediscuté notamment dans un travail récent de Ichai et al où il est mis en évidence que la bilirubine serait associée à un meilleur pronostic si inférieure à 200 μ mol/L dans l'intoxication au paracétamol [37]. Dans les hépatopathies chroniques, le score MELD est utilisé. Il s'agit d'un score évaluant la gravité d'une maladie hépatique chronique. Il utilise trois valeurs de laboratoire : la créatinine, la bilirubine et l'INR. Il aurait également une meilleure sensibilité que certains autres scores pour prédire la mortalité à trois mois des patients atteints d'IHA [38].

Quant aux composés hydrophiles, ils sont tous dialysés par le deuxième circuit d'hémodialyse [17][39]. On retrouve donc une amélioration significative des chiffres d'urée et de créatinine après séance de Prometheus.

Etiologies

Une des principales causes d'hépatite fulminante retrouvée dans ce travail est l'intoxication au paracétamol : 45,8%. L'incidence, en augmentation, varie de 39% à 46% selon les séries [33][39]. Le tableau clinique est souvent grave d'emblée. Les patients souffrent d'avantage d'EH et souvent à un stade avancé. La cytolyse est élevée. L'intoxication au paracétamol est cependant associée à une meilleure survie et à un moindre recours à la transplantation [40][14]. Des facteurs prédictifs d'amélioration spontanée dans les intoxications au paracétamol ont été décrits par Ichai et al en incluant notamment la bilirubine non présente dans les critères de mise en liste de transplantation (EH de stade inférieure ou égale à 2, clairance de la créatinine > 60 ml/min, bilirubine < 200 μ mol/L et FV > 20%) [37].

L'intérêt des systèmes de suppléance a été démontré par l'amélioration de l'état neurologique dans les IHA dues au paracétamol responsable d'une meilleure survie par rapport aux autres étiologies [18]. Malgré une absence de significativité, la survie dans le groupe paracétamol de l'étude FULMAR semblait être meilleur après séance

de MARS (85% versus 68,5%, $p=0,46$). Dans notre étude, l'intoxication au paracétamol était plus fréquente dans le groupe Prometheus (8 cas versus 3) avec une EH plus grave (stade 1 en moyenne versus stade 3 dans le groupe standard, $p=0,029$). Grâce à l'épuration des toxines par le Prometheus, il y aurait moins d'évolution vers un œdème cérébral potentiellement létal. Une amélioration nette de l'état neurologique est démontrée pouvant expliquer le moindre recours en urgence à la transplantation dans notre série. Cependant, du fait d'un trop faible effectif, il n'a pas été possible de faire une analyse en sous-groupe des patients avec une intoxication au paracétamol.

Sécurité

Comme tout système de circulation extra-corporelle, une thrombopénie par consommation des plaquettes peut survenir [18][19]. En effet, on retrouve après séance de Prometheus un taux de plaquettes abaissé sans qu'il y ait eu d'accident hémorragique.

Tolérance hémodynamique

Aucune défaillance hémodynamique n'est à déplorer au décours des séances de Prometheus. Les posologies d'amines vasopressives n'étaient pas différentes entre le début et la fin de la séance. Lors d'une IHA, il existe des changements hémodynamiques telle qu'une vasodilatation systémique avec baisses des résistances vasculaires, une hypotension artérielle et un index cardiaque élevé de par l'accumulation de toxines non métabolisées par le foie et jouant un rôle notamment sur l'endothélium vasculaire [41]. La stabilité hémodynamique a été rapportée dans certains travaux notamment sur des hépatites alcooliques [42]. Seule une augmentation de la fréquence cardiaque en fin de séance peut être retrouvée [36].

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective. Malgré le faible niveau de preuve, cela nous a permis de pouvoir obtenir la plus grande cohorte sur le Prometheus dans l'hépatite fulminante. Le caractère rétrospectif ne nous a pas permis d'analyser la survenue d'intoxication au citrate. En effet les données gazométriques n'étaient pas disponibles dans les dossiers papiers.

Deuxièmement, notre étude manque de puissance. Nous avons inclus 24 patients sur une période de 5 ans dans un centre de référence. C'est une pathologie rare et dont certaines étiologies sont récentes. Il existe encore certains patients qui ne sont pas adressés au centre de référence tant le diagnostic est difficile à être établi au début de la symptomatologie ou qui décèdent avant du fait de l'aggravation rapide.

Troisièmement, les groupes n'étaient pas totalement comparables. Les séances de Prometheus étaient prescrites notamment si aggravation neurologique. On retrouvait donc une différence concernant le stade d'encéphalopathie hépatique à l'admission qui était plus élevé dans le groupe PMT. On note également plus d'intoxication au paracétamol dans ce groupe. Or, on sait que l'intoxication au paracétamol est responsable d'un tableau clinique neurologique plus grave avec un stade d'EH avancé, notamment par sa toxicité directe sur le foie [43][8].

De plus, notre population n'était pas homogène avec des étiologies différentes. Le manque de patients ne nous a pas permis d'étudier chaque étiologie. Notamment, nous n'avons pas pu faire une analyse des IHA dues au paracétamol pour évaluer l'intérêt du Prometheus dans ce type d'atteinte. Certains travaux laissent penser que l'utilisation du système Prometheus permettrait une épargne de greffon chez cette catégorie de patients.

CONCLUSION

Le système Prometheus ne modifie pas le pronostic de l'insuffisance hépatique aiguë dans notre étude. Cependant, le traitement par Prometheus permettrait de moins recourir à la transplantation hépatique par l'amélioration du pronostic neurologique grâce à son effet sur l'encéphalopathie hépatique. Sans être un traitement curatif, le Prometheus pourrait être une solution intéressante dans l'attente de la régénération hépatique notamment en cas d'intoxication au paracétamol. Une analyse prospective sur un plus grand nombre de patients est nécessaire pour confirmer nos résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] P. Ichai, "Prise en charge des hépatites fulminantes," *Le Prat. en Anesthésie Réanimation*, vol. 13, no. 4, pp. 253–261, 2009.
- [2] P. Ichai and D. Samuel, "Epidemiology of liver failure," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 35, no. 10, pp. 610–617, Oct. 2011.
- [3] S. Afef *et al.*, "Insuffisance hépatique en soins critiques," *SFAR*, 2018.
- [4] M. Grodzicki, M. Kotulski, D. Leonowicz, K. Zieniewicz, and M. Krawczyk, "Results of Treatment of Acute Liver Failure Patients With Use of the Prometheus FPSA System," *Transplant. Proc.*, vol. 41, no. 8, pp. 3079–3081, Oct. 2009.
- [5] M. Oppert, S. Rademacher, K. Petrasch, and A. Jörres, "Extracorporeal Liver Support Therapy With Prometheus in Patients With Liver Failure in the Intensive Care Unit," *Ther. Apher. Dial.*, vol. 13, no. 5, pp. 426–430, Oct. 2009.
- [6] G. Germani *et al.*, "Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database.," *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 2, pp. 288–96, Aug. 2012.
- [7] W. Bernal, N. Donaldson, D. Wyncoll, and J. Wendon, "Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study.," *Lancet (London, England)*, vol. 359, no. 9306, pp. 558–63, Feb. 2002.
- [8] W. Bernal *et al.*, "Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients.," *J. Hepatol.*, vol. 59, no. 1, pp. 74–80, Jul. 2013.
- [9] L. Spahr, "[Brain oedema and acute liver failure].," *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 22, no. 4, pp. 325–30, Apr. 2003.
- [10] W. Bernal, C. Hall, C. J. Karvellas, G. Auzinger, E. Sizer, and J. Wendon, "Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure," *Hepatology*, vol. 46, no. 6, pp. 1844–1852, Dec. 2007.
- [11] W. Bernal and J. Wendon, "Acute Liver Failure," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 12, pp. 1170–1171, Mar. 2014.
- [12] J. Bernuau *et al.*, "Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B.," *Hepatology*, vol. 6, no. 4, pp. 648–51, 1986.
- [13] J. G. O'Grady, G. J. Alexander, K. M. Hayllar, and R. Williams, "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.," *Gastroenterology*, vol. 97, no. 2, pp. 439–45, Aug. 1989.
- [14] J. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu *et al.*, "EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure.," *J. Hepatol.*, vol. 66, no. 5, pp. 1047–1081, May 2017.
- [15] Y. Kamohara, J. Rozga, and A. A. Demetriou, "Artificial liver support system 273," 1998.

- [16] D. Falkenhagen *et al.*, “Fractionated plasma separation and adsorption system: A novel system for blood purification to remove albumin bound substances,” *Artif. Organs*, vol. 23, no. 1, pp. 81–86, 1999.
- [17] K. Rifai *et al.*, “Prometheus—a new extracorporeal system for the treatment of liver failure,” *J. Hepatol.*, vol. 39, no. 6, pp. 984–90, Dec. 2003.
- [18] F. Saliba *et al.*, “Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 159, no. 8, pp. 522–31, Oct. 2013.
- [19] A. Parés *et al.*, “Albumin dialysis improves hepatic encephalopathy and decreases circulating phenolic aromatic amino acids in patients with alcoholic hepatitis and severe liver failure,” *Crit. Care*, vol. 13, no. 1, p. R8, 2009.
- [20] P. Blakely and B. R. McDonald, “Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 1, pp. 48–53, Jul. 1995.
- [21] J. H. Lefkowitz, “The Pathology of Acute Liver Failure,” *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 23, no. 3, pp. 144–158, 2016.
- [22] F. S. Cardoso, P. Marcelino, L. Bagulho, and C. J. Karvellas, “Acute liver failure: An up-to-date approach,” *J. Crit. Care*, vol. 39, pp. 25–30, Jun. 2017.
- [23] R. Keays *et al.*, “Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial,” *BMJ*, vol. 303, no. 6809, pp. 1026–9, Oct. 1991.
- [24] T. Nabi, S. Nabi, N. Rafiq, and A. Shah, “Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study,” *Saudi J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 3, pp. 169–175, 2017.
- [25] S. K. Darweesh, M. F. Ibrahim, and M. A. El-Tahawy, “Effect of N-Acetylcysteine on Mortality and Liver Transplantation Rate in Non-Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: A Multicenter Study,” *Clin. Drug Investig.*, vol. 37, no. 5, pp. 473–482, May 2017.
- [26] A.-M. Koivusalo, Y. Yildirim, A. Vakkuri, L. Lindgren, K. Höckerstedt, and H. Isoniemi, “Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 47, no. 9, pp. 1145–50, Oct. 2003.
- [27] W. M. Lee *et al.*, “Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure,” *Gastroenterology*, vol. 137, no. 3, pp. 856-864.e1, Sep. 2009.
- [28] P. M. Harrison, R. Keays, G. P. Bray, G. J. Alexander, and R. Williams, “Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine,” *Lancet (London, England)*, vol. 335, no. 8705, pp. 1572–3, Jun. 1990.
- [29] A. Gautier and C. Legallais, “Liver systems support,” *Reanimation*, vol. 18, no. 5, pp. 413–419, 2009.
- [30] A. Kribben *et al.*, “Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 4, pp. 782-789.e3, Apr. 2012.

- [31] H. U. Gerth *et al.*, “Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis.,” *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 10, pp. 1616–1624, Oct. 2017.
- [32] Y. Shen *et al.*, “Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, no. 3, p. e2506, Jan. 2016.
- [33] G. Ostapowicz *et al.*, “Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 137, no. 12, pp. 947–54, Dec. 2002.
- [34] A.-M. Koivusalo, T. Teikari, K. Höckerstedt, and H. Isoniemi, “Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy.,” *Metab. Brain Dis.*, vol. 23, no. 4, pp. 387–98, Dec. 2008.
- [35] T. I. Hassanein *et al.*, “Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis,” *Hepatology*, vol. 46, no. 6, pp. 1853–1862, Dec. 2007.
- [36] P. Evenepoel *et al.*, “Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices.,” *Artif. Organs*, vol. 30, no. 4, pp. 276–84, Apr. 2006.
- [37] P. Ichai *et al.*, “Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria.,” *Liver Transpl.*, vol. 21, no. 4, pp. 512–23, Apr. 2015.
- [38] M. J. W. McPhail, H. Farne, N. Senvar, J. A. Wendon, and W. Bernal, “Ability of King’s College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis.,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 4, pp. 516-525.e5; quiz e43–e45, Apr. 2016.
- [39] A. M. Larson *et al.*, “Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study,” *Hepatology*, vol. 42, no. 6, pp. 1364–1372, Dec. 2005.
- [40] W. Bernal *et al.*, “Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience.,” *J. Hepatol.*, vol. 50, no. 2, pp. 306–13, Feb. 2009.
- [41] L. E. Schmidt, L. P. Wang, B. A. Hansen, and F. S. Larsen, “Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial.,” *Liver Transpl.*, vol. 9, no. 3, pp. 290–7, Mar. 2003.
- [42] W. Laleman *et al.*, “Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure.,” *Crit. Care*, vol. 10, no. 4, p. R108, 2006.
- [43] W. Bernal, W. M. Lee, J. Wendon, F. S. Larsen, and R. Williams, “Acute liver failure: A curable disease by 2024?,” *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 1 Suppl, pp. S112-20, Apr. 2015.

COMMUNICATIONS

Cette thèse a fait l'objet de communications orales :

- E-poster au Congrès de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), le 23 septembre 2017
- Communication libre au Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), le 24 janvier 2018

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des 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 les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : L'hépatite fulminante est responsable de 70 à 90% de mortalité sans traitement. Il s'agit d'une insuffisance hépatique grave caractérisée par une dysfonction hépatique associée à une baisse du taux de prothrombine et une encéphalopathie hépatique. Le système Prometheus, dispositif de suppléance hépatique, permet d'épurer les toxines liées à l'albumine par une technique d'adsorption. Actuellement, il existe peu de donnée quant à son utilité dans la prise en charge des hépatites fulminantes. L'objectif de cette étude était de rechercher l'impact du système Prometheus sur la mortalité et le recours à la transplantation hépatique des patients atteints d'hépatite fulminante sur liste de transplantation.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique au sein de la réanimation des pathologies du foie du CHU La Timone à Marseille. De décembre 2010 à Décembre 2015, tous les patients admis en réanimation pour hépatite fulminante étaient inclus et répartis en deux groupes : le groupe ayant bénéficié du système Prometheus et le groupe ayant bénéficié du traitement médical standard seul. Les critères d'exclusions étaient les contre-indications à la mise en liste de transplantation hépatique.

Résultats : 41 patients étaient admis pour hépatite fulminante, 17 patients étaient exclus. 12 patients bénéficiaient du système Prometheus et 12 d'un traitement médical standard. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes en terme de mortalité à J28 ($p=1,00$) et à J90 ($p=0,59$). Au total, 13 patients ont été transplantés. Le recours à la transplantation était plus faible dans le groupe Prometheus avec 4 transplantations contre 9 dans le groupe standard ($p=0,041$). On retrouve également une amélioration significative des signes d'encéphalopathie après séance de Prometheus ($p=0,002$). L'étiologie la plus fréquente était l'intoxication au paracétamol avec 11 patients (45,8 %).

Conclusion : L'utilisation du système Prometheus ne modifie pas le pronostic des hépatites fulminantes. Cependant, le recours à la transplantation hépatique est significativement moindre dans le groupe Prometheus grâce à son effet sur l'encéphalopathie hépatique améliorant le pronostic neurologique. L'intoxication au paracétamol plus fréquemment retrouvée dans le groupe Prometheus pourrait expliquer une partie de ces résultats. Sans être un traitement curatif, le Prometheus a un rôle à jouer dans l'attente de la régénération hépatique ou d'une transplantation. Une analyse prospective sur un plus grand nombre de patients est nécessaire pour confirmer nos résultats.

Mots clés : Insuffisance hépatique aiguë, hépatite fulminante, Prometheus, paracétamol, transplantation.