



HAL
open science

Prévalence et description des facteurs associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë chez le patient cirrhotique en état de choc en réanimation

Sacha Manecy

► **To cite this version:**

Sacha Manecy. Prévalence et description des facteurs associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë chez le patient cirrhotique en état de choc en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04282364

HAL Id: dumas-04282364

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04282364v1>

Submitted on 13 Nov 2023

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.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTE DE MEDECINE DE NICE
Année Universitaire 2022 -2023

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

En vue de l'obtention du

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

**PRÉVALENCE ET DESCRIPTION DES FACTEURS ASSOCIÉS AU
SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË CHEZ LE
PATIENT CIRRHOTIQUE EN ÉTAT DE CHOC EN RÉANIMATION**

Présentée par **Sacha Joannes Patrick Michel MANECY**

Né le 1er août 1996 à VIENNE

Soutenue publiquement le 13 octobre 2023 à 17h
Amphithéâtre n°3 – Faculté de médecine de Nice

Composition du jury

Monsieur le Professeur Jean DELLAMONICA	Président
Monsieur le Docteur Vincent ARNOULD	Assesseur
Monsieur le Docteur Mathieu JOZWIAK	Assesseur
Monsieur le Docteur Romain ROZIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Rémi PLATTIER	Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Doyen

Pr. Jean DELLAMONICA

Vice-doyennes

Pédagogie

Pr. Véronique ALUNNI

Recherche

Pr. Barbara SEITZ-POLSKI

Relations internationales

Pr Fanny BUREL-VANDENBOS

Conservateur de la bibliothèque

Mme Danièle AMSELLE

Directrice administrative des services

Mme Isabelle CALLEA

Doyens Honoraires

M. Patrick RAMPAL

M. Daniel BENCHIMOL

M. Patrick BAQUÉ

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M. Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Stéphanie	BAILLIF	Ophthalmologie (55.02)
Mme Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M. Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M. Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M. Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M. J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
Mme Florence	BLANC-PEDEUTOUR	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M. Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M. Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumato (42.01)
Mme Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M. Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M. Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M. Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M. Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M. Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M. Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M. Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M. Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M. J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M. J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M. Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M. Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M. Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M. Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M. J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M. Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M. Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M. Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M. Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51,01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIET	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme Tiphanie	BOUCHEZ	Médecine Générale (53.03)
M. Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence (48-04)
M. Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme Bérandère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M. Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
Mme Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M. Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M. Arnaud	MARTEL	Ophtalmologie (55.02)
M. Nihal	MARTIS	Méd int. ; gériatrie (53.01)
M. Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M. Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme Susanne	THUMMLER	Pédopsychiatrie (49-04)
M. Pierre	TOULON	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme Rebecca LANDI Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. Michael LOSCHI Hématologie; transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)

Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)

M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)

M. Nicolas HOGU Médecine Générale (53.03)

Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	André	BOURGEON	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	Yves	LE_FICHOUX
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	J-Claude	LEFEBVRE
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Roger	MARIANI
M.	Bertrand	CANIVET	M.	Pierre	MARTY
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	René	MASSEYEFF
M.	Marcel	CHATEL	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jean	MOUIEL
Mme	Dominique	CRENESSE	M.	Jérôme	MOUROUX
M.	Guy	DARCOURT	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Jean	DELMONT	M.	Marc	RAUCOULES-AIMÉ
M.	François	DEMARD	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DOLISI	M.	Joseph	SANTINI
M.	Patrick	FENICHEL	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Alain	FRANCO	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Antoine	THYSS
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	J-Pierre	GÉRARD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U. Honoraires

M.	Jacques	ARNOLD	M.	Marcel	GASTAUD
M.	Bernard	BASTERIS	M.	Jean	GIUDICELLI
M.	José	BENOLIEL	M.	Jacques	MAGNÉ
Mlle	Rose-Marie	CHICHMANIAN	Mme	Nadine	MEMRAN
Mme	Michèle	DONZEAU	M.	Raymond	MENGUAL
M.	Roméo	EMILIOZZI	M.	Patrick	PHILIP
M.	Thierry	FOSSE	M.	J-Claude	POIRÉE
M.	Philippe	FRANKEN	Mme	Marie-Claire	ROURE
M.	Rodolphe	GARRAFFO	M.	Jean	TESTA

Liste des enseignants au 1er mars 2023 à l' U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUAS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	Bertrand	PICCARD	Psychiatrie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	22
RÉSULTATS.....	28
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	39
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	40
ANNEXES.....	46
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	59

Liste des abréviations

ACLF	Acute on Chronic Liver Failure Défaillance hépatique aiguë sur chronique
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
BES	Bilan Entrées-Sorties
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU CH	Centre Hospitalo-Universitaire Centre Hospitalier
CHILD	Classification de Child-Turcotte-Pugh
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
DC	Débit Cardiaque
ECMO	Extra-Corporeal Membrane Oxygenation Circulation extra-corporelle à membrane d'oxygénation
EPEI	Eau Pulmonaire Extra-vasculaire Indexée
Ep. pleural	Epanchement pleural
FiO₂	Fraction inspirée en dioxygène
HAA	Hépatite Alcoolique Aiguë
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IFC	Index de la Fonction Cardiaque
IGS2	Index de Gravité Simplifié 2
ILA	Infection de Liquide d'Ascite
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPVP	Index de Perméabilité Vasculaire Pulmonaire
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NASH	Non Alcoholic Steato-Hepatitis Stéato-hépatite non alcoolique
OAP	Œdème Aigu Pulmonaire
ONHD	Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PaO₂	Pression partielle artérielle en dioxygène
PAS	Pression Artérielle Systolique
PEEP PEP	Positive End Expiratory Pressure Pression Expiratoire Positive

<i>PNP</i>	Pneumopathie
<i>PVPI</i>	Pulmonary Vascular Permeability Index
<i>RVO</i>	Rupture de Varice(s) Oesophagienne(s)
<i>RVSI</i>	Résistances Vasculaires Systémiques Indexées
<i>SDRA</i>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
<i>SHR</i>	Syndrome HépatO Rénal
<i>SpO₂</i>	Saturation pulsée en dioxygène
<i>TD GEF</i>	Thermo Dilution Global Ejection Fraction
<i>THO</i>	Transplantation Hépatique Orthotopique
<i>TIPSS</i>	Transjugular Intra-hepatic Porto-Systemic Shunt Shunt porto-systémique intra hépatique transjugulaire
<i>VITT</i>	Volume Intra-Thoracique Total
<i>VM</i>	Ventilation Minute
<i>VNI</i>	Ventilation Non Invasive
<i>VO</i>	Varice(s) Oesophagienne(s)
<i>VPT</i>	Volume Pulmonaire Total
<i>VTDI</i>	Volume TéléDiastolique Indexé
<i>VVC</i>	Voie Veineuse Centrale

INTRODUCTION

En France, 2000 à 3300 personnes par million d'habitants sont atteintes de cirrhose hépatique **(1)** dont 30% sévèrement **(2)**. L'incidence annuelle est en augmentation avec 150 à 300 cas par million d'habitants par an **(1)**. Les projections tenant compte de l'exposition aux facteurs de risques de développer une cirrhose hépatique estiment que la France sera le premier pays européen en nombre de cas de cirrhose décompensée dans les années à venir en raison de l'augmentation de la prévalence de syndrome NASH **(3)**. Ces auteurs évaluent en effet l'augmentation de l'incidence relative à +164% entre 2016 et 2030. La cirrhose et ses complications sont responsables d'environ 15000 décès chaque année chez des patients dont l'âge moyen est de 55 ans **(1)**.

Longtemps considérées comme futiles par certains auteurs en raison d'une mortalité très élevée, les admissions de patients cirrhotiques en réanimation sont aujourd'hui régulières. La définition d'un cadre nosologique avec la stadification de la défaillance hépatique en grade d'ACLF par *Moreau et al.* en 2013 a permis un changement de paradigme dans la prise en charge de ces patients en soins critiques **(4, annexe 2)**. Les travaux qui en ont découlé ont permis d'établir plus clairement que le pronostic varie grandement en fonction du grade d'ACLF, notamment entre les grades I et II en comparaison du grade III, remettant en question le dogme de la futilité de la réanimation du cirrhotique **(5, 6)**. Par ailleurs, il a été démontré que la transplantation hépatique au décours d'une ACLF améliorerait significativement la survie des patients **(7)**. De récentes études ont enfin démontré que les campagnes successives d'amélioration de la prise en charge du sepsis depuis le début des années 2000 avaient significativement amélioré la survie des patients cirrhotiques en réanimation **(8, 9)**. Il est donc établi que la cirrhose hépatique ne doit plus être considérée en elle-même comme un frein à l'admission en soins critiques.

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est une entité clinique complexe de défaillance respiratoire définie par les critères de Berlin **(10)**. Le diagnostic repose sur la survenue récente (moins de 7 jours) d'une hypoxémie associée à des opacités pulmonaires bilatérales sans cause cardiaque identifiée. Sa physiopathologie comprendrait une majoration locale de la perméabilité endothéliale, un dysfonctionnement de l'épithélium alvéolaire et de sa perméabilité et une dérégulation des mécanismes inflammatoires locaux. Ces mécanismes sont enfin aggravés par un stress mécanique lui-même amplifié par les traitements de suppléance administrés en réanimation **(11, 12)**.

Les données épidémiologiques sur la fréquence de survenue du SDRA ont été bouleversées par la pandémie de pneumopathie à SARS-CoV2 au début des années 2020. Des données pré-pandémiques postulent que 10.4% des patients de réanimation rencontrent les critères diagnostics de SDRA. Chez ces patients, la mortalité était de 35% à 45% **(13)**. Certains auteurs ont par ailleurs déterminé que la présence d'une cirrhose hépatique majorait très significativement le risque de décès chez des patients atteints de SDRA **(14)**. Dans cette étude, ce risque était en effet 2 fois plus élevé. Le pronostic des patients cirrhotiques atteints de SDRA semblait néanmoins plus expliqué par la survenue de dysfonction extra pulmonaire que la défaillance respiratoire en elle-même **(14)**.

L'état de choc hémodynamique est une entité clinique large regroupant des défaillances circulatoires aiguës d'étiologies multiples. Il se définit consensuellement par une inadéquation des apports et des besoins en oxygène aux organes, résultant en une souffrance de ceux-ci et une insuffisance des fonctions vitales qu'ils assurent. Selon une nomenclature récente **(15, annexe 3)**, les états de choc hémodynamique se divisent en 4 groupes qui comportent le choc hypovolémique, le choc cardiogénique, le choc distributif et le choc obstructif.

Le choc hypovolémique se caractérise aujourd'hui par 4 sous catégories comprenant le choc hémorragique non-traumatique (réduction aiguë de la masse sanguine totale par saignement important extériorisé ou non dont l'origine est une lésion isolée), le choc hémorragique d'origine traumatique (distingué par un saignement aigu massif dans un contexte traumatique avec lésions tissulaires étendues aggravant les processus inflammatoires), le choc hypovolémique (en son sens restreint de pertes liquidiennes d'origines diverses) et le choc hypovolémique d'origine traumatique (qui se distingue par des pertes liquidiennes associées à des brûlures physiques ou chimiques ou des lésions épidermiques profondes).

Le choc distributif se subdivise également en 3 sous-catégories que sont le choc septique, les chocs anaphylactique et anaphylactoïde et le choc neurogénique. En sus de la distinction étiologique faite entre ces 3 catégories, les mécanismes de troubles de la perméabilité capillaire et de dysrégulation vasomotrice y varient en proportion, ce qui étaye encore leurs différences.

La compréhension de la physiopathologie des différents événements à l'origine d'un état de choc amène aujourd'hui à conceptualiser le chevauchement de leurs caractéristiques. Une illustration de cette notion pourrait être le traumatisé sévère qui peut

présenter à la fois une hémorragie responsable d'une hypovolémie et une inflammation plus tardive responsable d'un mécanisme distributif **(15)**.

Le monitoring hémodynamique continu permet d'apprécier certaines caractéristiques de l'état de choc hémodynamique. Les techniques associant analyse du contour de l'onde de pouls et thermodilution trans-pulmonaire permettent la mesure du débit cardiaque (DC), du volume intra-thoracique total (VITT), du volume pulmonaire total (VPT), du volume télédiastolique global indexé (VTDI), ainsi que le calcul d'autres paramètres tels que l'eau pulmonaire extravasculaire indexée (EPEI), l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP) et les résistances vasculaires systémiques indexées (RVS). Son fonctionnement est détaillé dans l'**annexe 4**.

Ces valeurs, utilisées et validées pour le management hémodynamique des patients, semblent présenter également un intérêt au cours de la survenue d'un SDRA. En effet, la détermination de l'EPEI permettrait d'estimer de manière fiable l'œdème pulmonaire **(16, 17)** comparativement aux techniques de référence **(18, 19)** y compris pour de faibles variations comme au cours d'un lavage broncho-alvéolaire **(20)**. L'IPVP permettrait quant à lui de différencier un œdème hydrostatique d'un œdème lésionnel **(17, 21)**. Selon une étude de 2013 menée par *Jozwiak et al*, l'EPEI et l'IPVP seraient également des facteurs de risque de mortalité indépendants dans le SDRA lorsqu'ils sont augmentés **(22)**.

Une précédente étude menée au sein du service de réanimation médico-chirurgicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Nice à l'Archet 2 en 2021 avait permis de postuler qu'en dépit des répercussions de l'hypertension portale sur la surcharge hydrosodée de sujets cirrhotiques, une valeur d'EPEI >10 mL/kg restait prédictive de la survenue d'un SDRA en cas d'état de choc hémodynamique **(23)**.

Sur la même cohorte de patients enrichie de nouveaux cas, nous avons souhaité procéder à une analyse élargie dans le but de décrire la prévalence ainsi que les déterminants cliniques, biologiques et paracliniques associés à la survenue d'un SDRA et sa morbi-mortalité chez le sujet cirrhotique en état de choc.

MATERIELS ET METHODES

Le présent travail est une étude rétrospective, descriptive observationnelle. Elle a été réalisée au sein du service de réanimation médico-chirurgicale de l'Archet 2 au Centre Hospitalo-Universitaire de Nice. Ce service est spécialisé dans les pathologies chirurgicales digestives et accueille notamment les patients en périopératoire de transplantation hépatique. La période d'inclusion a débuté en Janvier 2013, date de l'implantation du dossier médical informatisé METAVISION®, et s'est terminée en Juillet 2022.

Cette étude a été enregistrée au registre interne des études du CHU de Nice sous la référence n° 435 par la référente de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Mme HUYNH-VAN Elizabeth) après information auprès de la déléguée à la protection des données personnelles du groupe hospitalier territorial des Alpes Maritimes. Toutes les données recueillies ont été anonymisées et centralisées sur un fichier unique protégé.

1. Sélection des patients

Les critères d'inclusion à l'étude étaient :

- Patient majeur,
- Atteint d'une cirrhose hépatique,
- Admis en réanimation médico-chirurgicale pour la prise en charge d'un état de choc et ayant bénéficié d'un monitoring hémodynamique continu par analyse du contour de l'onde de pouls calibré par thermodilution trans-pulmonaire.

N'étaient pas inclus :

- Les patients cirrhotiques en état de choc pour lesquels le motif de la prise en charge en réanimation était la prise en charge post opératoire immédiate d'une greffe hépatique,
- Les mineurs,
- Les femmes enceintes.

Les critères d'exclusion regroupaient :

- Antécédent de lobectomie pulmonaire,
- Antécédent d'embolie pulmonaire grave,
- Nécessité de recours aux techniques de circulation extra-corporelle à membrane d'oxygénation (ECMO).

Le diagnostic de cirrhose hépatique devait être renseigné dans les antécédents du patient ou posé au cours de son séjour. Toutes les étiologies de cirrhose hépatique étaient retenues dans les critères d'inclusion et renseignées dans le recueil de données (exogénose chronique, virale, stéatohépatite non-alcoolique (NASH), auto-immune).

Les états de choc hémodynamique hypovolémique, hémorragique et septique étaient retenus dans les critères d'inclusion.

Le diagnostic de choc hypovolémique était retenu en cas d'insuffisance circulatoire aiguë dans un contexte d'hémorragie aiguë ou de pertes liquidiennes majeures avec diminution de la masse sanguine et souffrance tissulaire par inadéquation des apports et des besoins en oxygène. Cette hypoxie devait se traduire par une hyperlactatémie et une ou plusieurs défaillances d'organes. Le diagnostic devait s'étayer de la nécessité de l'introduction d'un support catécholaminergique malgré un remplissage vasculaire pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg. Cette nécessité devait être associée dans le cadre du choc hypovolémique d'origine hémorragique à un support transfusionnel et à un contrôle impératif et rapide du saignement (avec objectif tensionnel initial de pression artérielle systolique supérieure ou égale à 80 mmHg) **(15, 24)**.

Le diagnostic de choc septique était retenu selon la définition établie par le 3^e consensus international pour la définition du sepsis et du choc septique (SEPSIS-3) **(25)**. Celle-ci décrit le choc septique comme une sous-catégorie du sepsis au cours de laquelle les fonctions circulatoires, cellulaires et métaboliques sont impactées négativement et augmentent significativement le risque de décès par rapport au sepsis seul. Chez le sujet adulte, le choc septique se traduit ainsi par l'existence d'un sepsis, la nécessité d'un support vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg et la présence d'une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L en dépit d'un remplissage vasculaire bien conduit.

Le diagnostic de SDRA était établi selon les critères de Berlin de 2012 **(10, figure 1)**. Sa gravité était classée selon l'usage en trois groupes de léger à sévère au moyen du rapport entre la pression artérielle en oxygène (PaO_2) et la fraction inspirée en oxygène (FiO_2).

La FiO_2 était inscrite automatiquement dans le dossier médical en cas de ventilation mécanique invasive ou non invasive. En cas de ventilation spontanée, elle était renseignée manuellement par l'infirmier diplômé d'état (IDE) en charge du patient. La PaO_2 était

mesurée à la discrétion du clinicien en charge du patient au moyen d'un automate de biochimie décentralisé (ABL90 FLEX Plus).

Les imageries étaient disponibles dans le dossier médical informatisé et ont permis la vérification rétrospective des diagnostics de SDRA.

Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë selon les critères de Berlin 2012 (10)

Temporalité Installation dans un délai d'une semaine à compter de l'agression ou de l'apparition ou de l'aggravation de symptômes respiratoires.

Imagerie thoracique Opacités bilatérales non complètement expliquées par un épanchement pleural, une atélectasie ou des nodules.

Etiologie de l'œdème Défaillance respiratoire non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque aiguë ou une surcharge volémique. Confirmation après échocardiographie si aucun facteur de risque n'est présent pour exclure un œdème hydrostatique.

Oxygénation

Léger Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compris entre 200 et 300 mmHg avec application d'une PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH₂O.

Modéré Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ compris entre 100 et 200 mmHg avec application d'une PEEP ≥ 5 cmH₂O.

Sévère Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 100 mmHg avec application d'une PEEP ≥ 5 cmH₂O.

- *L'imagerie thoracique peut être une tomographie à densité ou une radiographie de thorax.*
- *Si l'altitude est supérieure à 1000m, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ doit être calculé comme suit : $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{pression barométrique}/760)]$.*
- *L'application d'une PEEP peut être réalisée de manière non invasive dans le groupe "Léger".*

Figure 1 - Définition du SDRA selon les critères de Berlin établis en 2012, tels qu'ils ont été publiés dans le Journal of American Medical Association (JAMA).

2. Groupe d'étude et groupe contrôle

Les patients étaient répartis en 2 groupes en fonction de l'occurrence ou non d'un SDRA au cours de leur séjour.

3. Monitoring hémodynamique continu invasif

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un monitoring hémodynamique continu par analyse du contour de l'onde de pouls calibré par thermodilution trans-pulmonaire. Le modèle utilisé était le PICCO de Getinge. L'équipement du patient comprenait une voie veineuse centrale (VVC) insérée dans le territoire veineux cave supérieur et un cathéter

artériel de marque Pulsioath inséré dans une artère fémorale. La position de la VVC était contrôlée par une radiographie thoracique.

La calibration était réalisée par thermodilution trans-pulmonaire au moyen d'injections de bolus de 20 mL de sérum salé à 0.9% d'une température inférieure à 15°C. Les données relevées par le PICCO étaient enregistrées automatiquement dans le dossier médical informatisé du patient sur le logiciel METAVISION MV5.

4. Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

❖ Données épidémiologiques descriptives :

- Âge, sexe,
- Date d'admission, date de sortie, durée de séjour,
- Mortalité au sein du service, mortalité à 28 jours, mortalité à 90 jours.

La date de décès était établie au moyen du dossier médical ou du registre national des décès tenu par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et vérifiée à l'aide de l'outil open source www.matchid.io.

❖ Données cliniques et antécédents des patients à l'admission :

- Les scores IGS2 et CHILD à l'admission, calculés à l'aide du dossier médical informatisé s'ils n'étaient pas déjà renseignés.
- L'étiologie de la cirrhose hépatique était classée parmi 4 catégories : alcoolique, virale, NASH ou autre (comprenant les étiologies auto-immunes).
- Les antécédents en lien avec l'histoire naturelle de la cirrhose hépatique : antécédent de varice œsophagienne, d'hypertension portale, d'ascite, de syndrome hépato-rénal, de shunt porto-systémique intrahépatique transjugulaire (TIPSS), de transplantation hépatique.
- Les antécédents en lien avec des altérations de mécaniques ventilatoires : antécédent de tabagisme, de cardiopathie (toutes étiologies confondues), de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Les différents diagnostics portés à l'admission : présence d'ascite, œdème aigu pulmonaire cardiogénique (OAP) , SDRA, épanchement pleural.
- La nature de l'état de choc si présent à l'admission :

- Choc hypovolémique hémorragique : rupture de varice œsophagienne ou autre étiologie.
 - Choc septique : pneumopathie, infection de liquide d'ascite ou autre étiologie.
 - La présence d'une hépatite alcoolique aiguë (HAA). Le diagnostic devait être confirmé histologiquement par analyse d'une ponction biopsie hépatique qui devait retrouver une infiltration du parenchyme par des polynucléaires neutrophiles, une ballonnisation des hépatocytes et une stéatose macrovacuolaire, associées à la présence de corps de Mallory et de mégamitochondries.
- ❖ Données relatives à la survenue du SDRA :
- La nécessité d'une intubation oro-trachéale.
 - La survenue et la date de survenue d'un SDRA, son délai de survenue depuis l'admission et son stade de gravité maximal (selon le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ minimal enregistré).
 - Les différents rapports $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: à l'admission, au jour de la survenue du SDRA, minimum, lors de la première calibration du PICCO.
 - La survenue d'un épanchement pleural au cours du séjour, la survenue d'un OAP.
 - Ventilation minute et PEP mesurées lors de la première calibration du PICCO, PEP mesurée à la date de survenue d'un SDRA..
- ❖ Données relatives à la fonction rénale au cours du séjour :
- La survenue d'une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO.
 - La nécessité de recours à une épuration extra-rénale.
- ❖ Données relatives à l'hémodynamique et thérapies vasopressives :
- Le recours à la noradrénaline, sa dose maximale, sa dose au jour de la première calibration du PICCO, sa dose au jour de la survenue du SDRA.
 - Le recours à la terlipressine, octréotide ou somatostatine.
- ❖ Données relevées par PICCO :
- Date et délai à l'admission de la première calibration du PICCO.
 - EPEI : à la première calibration du PICCO, à la date du SDRA et maximale.
 - PVPI : à la première calibration du PICCO, à la date du SDRA et maximale.
 - VTDI : à la première calibration du PICCO, à la date du SDRA et maximale.

- IFC : à la première calibration du PICCO, à la date du SDRA minimale et maximale.
- TDGEF : à la première calibration du PICCO, à la date du SDRA minimale et maximale.
- ❖ Données relatives à l'état d'hydratation et la balance hydrosodée :
 - Bilan entrée/sortie à la première calibration du PICCO et à la date du SDRA.
 - La survenue d'une ascite au cours du séjour.
- ❖ Données biologiques à l'admission :
 - Lactatémie artérielle.
 - Albuminémie sérique.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R++. Compte tenu des effectifs des 2 groupes de la population de l'étude, nous avons décidé de présenter les variables quantitatives sous forme de médianes et de leur intervalle inter quartiles (25e et 75e percentiles), et d'utiliser un *test de Wilcoxon* pour leur comparaison en analyse univariée.

Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentages. Un *test de Chi-2*, ou si les effectifs étaient trop faibles un *exact test de Fischer*, a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles en analyse univariée. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était $< 0,05$.

Une régression logistique simple puis multiple *pas-à-pas* a ensuite été réalisée pour tester le caractère indépendant des variables associées au SDRA en analyse univariée avec un $p < 0,05$ et cliniquement pertinente. Les variables multiples telles que l'IGS2 ou le CHILD-TURCOTTE-PUGH score n'ont pas été incluses dans la régression logistique. Les résultats de cette analyse multivariée sont présentés sous forme d'Odds ratios avec leur intervalle de confiance à 95%.

Une courbe ROC (Receiver-operating Characteristic) a été tracée afin de pouvoir déterminer le seuil optimal, en termes de sensibilité et de spécificité selon l'indice de Youden, d'EPEI à l'admission en réanimation après pose du monitoring permettant de prédire l'évolution en SDRA au cours de l'hospitalisation.

RÉSULTATS

En analysant les dossiers de patients admis au sein de notre unité de Janvier 2013 à Juillet 2022, nous avons pu inclure 111 patients cirrhotiques en état de choc ayant bénéficié d'un monitoring PICCO. Nous n'avons pas eu à exclure de patients de l'analyse. Le délai médian de pose du monitoring PICCO à l'admission était de 16h.

Parmi ces 111 patients, la moitié (51%, n = 57/111) a rencontré les critères de Berlin permettant le diagnostic d'un SDRA au cours de son séjour en réanimation. 98% des patients atteints développaient un SDRA précocement au cours du séjour en réanimation (avant J7), un seul cas de SDRA apparu après J7 a été décrit.

Parmi les patients ayant développé un SDRA, celui-ci était déjà présent à l'admission dans 33% (n = 19) des cas, le délai médian d'apparition d'un SDRA était d'environ 5 h après admission.

La majorité des SDRA diagnostiqués étaient sévères (58%, n = 33), le stade modéré représentait 39% des cas (n = 22), le stade léger était anecdotique (n = 1). Pour un patient, une défaillance technique de l'enregistrement automatique de la FiO₂ n'a pas permis de retrouver les données permettant la stadification du SDRA. Un antécédent de tabagisme ne semblait pas associé à la survenue d'un SDRA.

Au cours du séjour, 16 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique, la majorité d'entre eux n'ayant pas présenté de SDRA (11 patients soit 20% contre 5 patients dans le groupe SDRA soit 9%).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de lactatémie et d'albuminémie à l'admission entre les deux groupes.

Il existait une différence entre les deux groupes sur le bilan entrées/sorties en fluides intraveineux au moment du premier calibrage par thermodilution du PICCO. Les patients ayant développé un SDRA avaient un bilan entrées/sorties légèrement plus élevé que ceux n'ayant pas développé de SDRA. Néanmoins cette différence n'était pas statistiquement significative.

Nous résumons les caractéristiques descriptives des patients dans le *Tableau 1* qui regroupe les analyses univariées de variables quantitatives et qualitatives.

Caractéristiques	Echantillon total n = 111	Absence de SDRA n = 54 (49%)	Présence de SDRA n = 57 (51%)	p value
Âge Médiane [Q1, Q3]	56.5 [50.9 - 64.5]	60.4 [54.3 - 64.8]	54.05 [48.5 - 60.9]	0.02
Sexe				
Masculin n (%)	94 (85%)	50 (93%)	44 (77%)	0.05
Antécédents généraux				
Tabac n (%)	67 (76%)	36 (75%)	31 (77%)	0.98
BPCO n (%)	7 (6%)	3 (6%)	4 (7%)	1.00
Cardiopathie n (%)	23 (21%)	16 (30%)	7 (12%)	0.04
Antécédents associés à l'hépatopathie				
Hypertension portale n (%)	83 (75%)	43 (80%)	40 (70%)	0.35
Ascite n (%)	65 (59%)	37 (69%)	28 (49%)	0.06
Varices œsophagiennes n (%)	68 (61%)	40 (74%)	28 (49%)	0.01
TIPPS n (%)	8 (7%)	5 (9%)	3 (5%)	0.48
Syndrome hépatorénal n (%)	4 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	0.35
Transplantation hépatique au cours du séjour n (%)	7 (6%)	5 (9%)	2 (4%)	0.26
Score de CHILD n (%)				0.01
A (5 à 6)	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	
B (7 à 9)	24 (22%)	17 (31%)	7 (12%)	
C (10 à 15)	85 (77%)	37 (68%)	48 (84%)	
Etiologie cirrhone				
Alcoolique n (%)	84 (78%)	41 (76%)	46 (81%)	0.7
NASH n (%)	12 (11%)	7 (13%)	5 (9%)	0.69
Virale n (%)	31 (28%)	14 (26%)	17 (30%)	0.81
Autre n (%)	11 (10%)	6 (11%)	5 (9%)	0.92

Tableau 1 - Caractéristiques descriptives de l'échantillon

Les caractéristiques pertinentes au sujet de la réanimation des patients sont colligées dans le *Tableau 2*.

On note la survenue d'un OAP chez 2 patients ayant présenté un SDRA, ce diagnostic excluant le second en théorie, nous précisons qu'ils ont été portés dans les deux cas à des moments distincts du séjour en réanimation de ces patients.

Caractéristiques	Total n = 111	Absence de SDRA n = 54 (49%)	Présence de SDRA n = 57 (51%)	p value
IGS 2 Médiane [Q1, Q3]	60 [50 - 72]	55 [47 - 68]	62 [55 - 79]	0.01
Durée de séjour Médiane (en j) [Q1, Q3]	10.8 [3.3 - 17.7]	9.4 [4.7 - 14]	12.8 [2.4 - 23.1]	0.27
Mortalité				
En réanimation n (%)	57 (51%)	19 (35%)	38 (67%)	0.00
A J28 de l'admission n (%)	66 (59%)	26 (48%)	40 (70%)	0.03
A J90 de l'admission n (%)	68 (61%)	28 (52%)	40 (70%)	0.07
Caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission				
Choc hémorragique n (%)	34 (31%)	16 (30%)	18 (32%)	0.99
RVO n (%)	22 (20%)	9 (17%)	13 (23%)	0.57
Autre hémorragie n (%)	16 (14%)	10 (19%)	6 (11%)	0.35
Pose TIPSS au cours du séjour n (%)	10 (9%)	4 (7%)	6 (11%)	0.74
Choc septique n (%)	65 (59%)	27 (50%)	38 (67%)	0.11
Pneumopathie n (%)	18 (16%)	4 (7%)	14 (25%)	0.02
ILA n (%)	21 (19%)	13 (24%)	8 (14%)	0.27
Autre infection n (%)	26 (23%)	12 (22%)	14 (25%)	0.95
HAA à l'admission n (%)	20 (18%)	5 (9%)	15 (26%)	0.04
Surcharge hydrosodée et hypertension portale				
Ascite à l'admission n (%)	79 (71%)	40 (74%)	39 (68%)	0.65
Ascite au cours du séjour n (%)	91 (82%)	43 (80%)	48 (84%)	0.7
Ep. pleural à l'admission n (%)	38 (34%)	19 (35%)	19 (33%)	1.00

Ep. pleural au cours du séjour n (%)	63 (57%)	30 (56%)	33 (58%)	0.95
OAP à l'admission n (%)	5 (4%)	5 (9%)	0 (0%)	0.02
OAP au cours du séjour n (%)	11 (10%)	9 (18%)	2 (4%)	0.04
Insuffisance Rénale Aiguë n (%)	105 (95%)	51 (94%)	54 (94%)	0.68
Epuration extra-rénale n (%)	64 (58%)	27 (50%)	37 (65%)	0.16
Marqueurs biologiques à l'admission Médiane [Q1; Q3]				
Lactatémie artérielle en mmol/L	3.86 [1.79, 7.8]	3.93 [1.77, 7.4]	3.46 [1.9, 8.56]	0.68
Albuminémie en g/L	23.5 [20.5, 28.2]	25.45 [21.02, 28.2]	21.6 [20.4, 27.4]	0.19

Tableau 2 - Caractéristiques pertinentes liées à la réanimation.

Les données recueillies au moyen du monitoring PICCO sont résumées dans le *Tableau 3* et colligées dans l'**annexe 6**.

L'EPEI apparaît dans notre étude comme un facteur indépendant de prédiction de la survenue d'un SDRA. Elle est en effet significativement plus élevée à l'admission chez les patients qui développeront un SDRA.

Il semble exister également une augmentation significative du PVPI maximal calculé chez les patients développant un SDRA.

Les variations entre les deux groupes concernant l'IFC, le TD GEF et le VTDI n'ont pas rencontré les critères de significativité statistique.

Valeurs	Total n = 111	Absence de SDRA n = 54 (49%)	Présence de SDRA n = 57 (51%)	p value
EPEI Médiane [Q1, Q3]				
Admission	11 [8, 14]	9 [7, 12]	12 [10, 18]	0.00
> 10 à l'admission n (%)	56 (50%)	19 (35%)	37 (65%)	0.00
PVPI Médiane [Q1, Q3]				
Admission	2 [2, 2.5]	2 [1, 2]	2 [2.3]	0.00

Tableau 3 - Données recueillies au moyen du PICCO, comparaison entre les groupes présence de SDRA et absence de SDRA

Nous avons répété l'analyse statistique proposée au cours d'une étude précédente réalisée dans le service **(23) en réalisant une courbe ROC permettant de définir une valeur d'EPEI à l'admission à 10 mL/kg (cut-off 9.5 arrondi à l'unité, aire sous la courbe ROC 0.7 [0.6-0.8]) comme meilleur seuil de sensibilité et de spécificité** comme facteur prédictif de la survenue d'un SDRA au cours du séjour en réanimation. Les résultats obtenus, présentés en **annexe 8**, sont sensiblement identiques alors que notre effectif de patients était 23% plus important.

Les données relatives aux amines vasopressives et aux médicaments vasoactifs sont colligées dans le *Tableau 4*.

Valeurs	Total n = 111	Absence de SDRA n = 54 (49%)	Présence de SDRA n = 57 (51%)	p value
Noradrénaline Dose médiane en µg/kg/min [Q1, Q3]				
Au premier calibrage PICCO	0.54 [0.12, 0.99]	0.45 [0.1, 0.9]	0.6 [0.2, 1]	0.17
Maximale	1 [0.56, 2]	0.85 [0.45, 1.87]	1.5 [0.7, 2.1]	0.01
Terlipressine n (%)				
	20 (18%)	14 (26%)	6 (11%)	0.06
Somatostatine n (%)				
	8 (7%)	3 (6%)	5 (9%)	0.72
Octréotide n (%)				
	25 (23%)	10 (19%)	15 (26%)	0.45

Tableau 4 - Utilisation des médicaments vasoactifs

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe SDRA et absence de SDRA sur la dose de noradrénaline au premier calibrage PICCO, en revanche la dose maximale de noradrénaline était significativement plus élevée chez les sujets atteints de SDRA. Il existait moins de SDRA chez les sujets ayant reçu de la terlipressine, la significativité statistique n'était cependant pas atteinte pour cette comparaison.

En analyse univariée, les variables significativement différentes entre les deux groupes de patients étaient l'âge, l'EPEI à l'admission, le PVPI à l'admission, les antécédents de varice œsophagienne, les antécédents de cardiopathie et l'existence d'une pneumopathie ou d'une hépatite alcoolique aiguë à l'admission. L'analyse multivariée après régression logistique pas à pas ne retrouvait une significativité de l'association au SDRA que

pour l'EPEI à l'admission, l'existence d'une pneumopathie à l'admission et d'une Hépatite Alcoolique Aiguë à l'admission.

	Régression logistique univariée		Analyse multivariée	
	<i>Odd Ratio [intervalle de confiance]</i>	<i>p value</i>	<i>Odd Ratio [intervalle de confiance]</i>	<i>p value</i>
Âge	0,95 [0,92 ; 0,99]	0.03		
EPEI à l'admission	1.13 [1.04 ; 1.23]	0.003	1.12 [1.04 ; 1.22]	0.005
PVPI à l'admission	1,93 [1,18 ; 3,18]	0.01		
Antécédent de VO	0,34 [0,15 ; 0,75]	0.01		
Antécédent de cardiopathie	0,33 [0,12 ; 0,89]	0.03		
Pneumopathie à l'admission	4.06 [1.25 ; 13.3]	0.02	4 [1.15 ; 13.9]	0.03
HAA à l'admission	3.5 [1.17 ; 10.44]	0.02	3.5 [1.13 ; 10.99]	0.03

Tableau 5 - Facteurs associés au SDRA après analyses univariée et multivariée

DISCUSSION

Au cours de cette étude nous avons relevé 57 SDRA parmi 111 patients. Il s'agissait principalement de cas modérés à sévères de survenue précoce au cours du séjour. La mortalité chez les sujets atteints était particulièrement élevée, la majorité décédait au sein du service de réanimation dans le mois suivant leur admission. Ces données semblent concordantes avec celles disponibles dans la littérature **(14)** et avec la proportion particulièrement élevée de patients CHILD C au sein de notre échantillon.

Concernant l'étiologie des SDRA, on note une surreprésentation de SDRA d'origine extra-pulmonaire, seulement 25% des cas étant liés à la survenue d'une pneumopathie. Néanmoins, en analyse multivariée il existe une nette association entre pneumopathie à l'admission et survenue d'un SDRA. Ceci n'est certes pas surprenant, néanmoins sa cohérence avec les données de la littérature renforce la fiabilité de nos résultats.

En analyse univariée et multivariée, il semble également exister un lien entre SDRA et Hépatite Alcoolique Aiguë (HAA). Cette association n'a pas encore fait l'objet de publication à notre connaissance.

Dans une étude prospective de 1996, *Moss et al.* décrivaient pour la première fois une surreprésentation de SDRA chez des patients alcooliques admis en réanimation **(26)**. Une série d'études in vitro et in vivo ont par la suite mis en évidence une altération de l'intégrité de l'épithélium alvéolaire pulmonaire et de la fonction des macrophages alvéolaires. La consommation chronique d'alcool provoquerait ainsi une réduction de 80 à 90% des niveaux de glutathion alvéolaire, favorisant les lésions pulmonaires liées au stress oxydatif en désorganisant la production de surfactant et l'immunité locale. Bien qu'asymptomatiques chez les sujets alcooliques, ces modifications les rendraient plus susceptibles aux agressions telles que les traumatismes et le sepsis **(27, annexe 7)**.

Au cours de la pandémie de SARS-CoV2, l'existence d'une maladie chronique du foie semblait être associée à une augmentation de la mortalité. L'hépatotropisme du virus et ses interactions avec les hépatocytes ont néanmoins été mis en avant ainsi que la fragilité des sujets cirrhotiques dans un contexte inflammatoire. Les patients atteints de maladie chronique du foie non liées à l'alcool semblaient tout aussi susceptibles de présenter des formes graves que les patients atteints de cirrhose alcoolique **(28)**.

Une étude publiée en 2014 **(29)** s'était penchée sur le pronostic spécifique des patients cirrhotiques admis en réanimation et ayant nécessité une mise sous ventilation mécanique. Celle-ci s'intéressait aux facteurs prédictifs de mortalité et retrouvait une augmentation

importante du risque de décès chez les patients admis pour hépatite alcoolique aiguë. Cependant il n'était pas réalisé d'analyse liant la défaillance respiratoire et l'HAA.

Si la consommation chronique d'alcool semble effectivement prédisposer à la survenue d'un SDRA, il convient de s'interroger sur le rôle de la cirrhose hépatique en elle-même. En effet, les études réalisées ne proposaient pas de comparaison de la survenue d'un SDRA entre les sujets alcooliques et les sujets cirrhotiques. Dans notre analyse, il ne semblait pas exister d'association entre étiologie alcoolique de la cirrhose et SDRA. Il est néanmoins possible que notre étude ne dispose pas d'une puissance statistique suffisante pour montrer une différence significative.

Dans une lettre de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) datée du 20 décembre 2022, les professionnels de santé étaient mis en garde contre un risque d'insuffisance respiratoire sévère ou fatale et de sepsis ou choc septique chez les patients atteints d'un syndrome hépatorénal de type 1 (SHR de type 1). Cette alerte est fondée sur les conclusions d'une étude **(30)** publiée en 2021 par *Wong et al.* Nous avons recherché dans notre étude une association entre SDRA et utilisation de médicaments vasoactifs tels que l'octréotide, la somatostatine, la terlipressine et la noradrénaline. Dans notre analyse, l'association inverse était retrouvée avec une utilisation plus fréquente dans le groupe "pas de SDRA", l'association ne rencontrait néanmoins pas les critères de significativité statistique. Il ne semblait pas exister de lien entre les autres molécules et défaillance respiratoire. Nos résultats ne permettaient donc pas de confirmer ce risque d'utilisation de la terlipressine, néanmoins pour des raisons de puissance statistique et d'inflation du risque d'erreur il n'a pas été réalisé d'analyse de sous-groupe chez les patients porteurs d'un SHR de type 1.

Les nombreuses modifications de la définition même du SDRA mettent en évidence toute la difficulté que peut représenter son diagnostic. En effet, l'American-European Consensus Conference (AECC) de 1994 **(31)** n'a permis d'aboutir à une définition standardisée de la pathologie que 27 ans après sa description par *Aschbaugh et al* **(32)**. Les critères définis par la conférence de Berlin en 2012 **(10)** l'enrichissaient d'une notion de temps (caractère aigu), d'une PEEP minimale, de l'interprétation de la radiographie thoracique et de l'origine de l'œdème pulmonaire. L'application de la PEEP pouvait être faite par un respirateur après une intubation oro-trachéale, mais également par des moyens non invasifs comme l'application d'un masque facial dans le cadre de Ventilation Non invasive (VNI).

L'utilisation de plus en plus large depuis 2015 de l'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) dans les situations de détresses respiratoires hypoxiques présente des résultats positifs. Ceci s'est concrétisé par une recommandation de son utilisation par la European Respiratory Society en 2022 (33). La pandémie de pneumopathie à SARS-Cov2 a également vu son utilisation élargie au SDRA, permettant dans certains cas de diminuer le nombre d'intubations oro-trachéales sans pour autant impacter la mortalité (34, 35). De nombreux auteurs se sont alors interrogés quant à la modification des critères diagnostics du SDRA pour tenir compte de cette nouvelle thérapie (36, 37, 38, 39). Finalement, une nouvelle définition du SDRA a été proposée par un comité d'experts internationaux en Juillet 2023 (40, annexe 1). Celle-ci tient dorénavant compte de l'utilisation de l'ONHD comme un critère possible en lieu et place d'une PEEP minimale pour le diagnostic de SDRA. Elle ajoute également le rapport $SpO_2/FiO_2 < 315$ comme marqueur d'hypoxémie alternatif au rapport PaO_2/FiO_2 et considère l'utilisation de la tomodensitométrie et de l'échographie pleuropulmonaire comme alternatives à la radiographie de thorax. Elle offre également la possibilité de s'affranchir de certains critères dans des situations logistiques ne permettant pas un accès à l'éventail de techniques modernes auparavant nécessaire au diagnostic. Cette modification des critères diagnostiques du SDRA devrait permettre un recrutement plus large et standardisé de patients pour les études et essais cliniques futurs portant sur ce sujet. Bien qu'il existe des détracteurs à cette nouvelle définition (41), l'élargissement du nombre de sujets éligibles à l'inclusion peut être vu comme une opportunité de fournir des études de meilleures qualités sur le SDRA.

Compte tenu de la fiabilité d'une EPEI augmentée comme facteur prédictif de la survenue d'un SDRA, nous avons tracé une courbe ROC (annexe 8) permettant d'établir un seuil d'EPEI >10 mL/kg, comme précédemment décrit dans la littérature (21, 22, 23). Si la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ne sont pas suffisamment élevées pour permettre d'utiliser l'EPEI comme seul test diagnostique, nous nous interrogeons sur l'apport qu'elle pourrait avoir dans la définition du SDRA. Elle pourrait ainsi permettre de détecter précocement l'apparition d'un œdème pulmonaire chez des patients nécessitant un monitoring hémodynamique invasif. Son calcul n'étant pas influencé par le mode ventilatoire, son utilisation ne serait pas limitée par l'emploi de la VNI ou de l'ONHD dans les formes de défaillances respiratoires moins sévères.

En contexte d'ACLF, l'existence d'un état de choc aussi sévère soit-il n'est pas toujours un obstacle à transplantation hépatique. En effet, l'ACLF est parfois une situation déclenchante pouvant motiver l'inscription dans un projet de greffe hépatique, les grades 1 et 2 ayant une survie à 1 an satisfaisante en cas de transplantation. Le management du

patient en ACLF en attente d'une greffe a ainsi fait l'objet de publications mettant en lumière la non futilité d'une réanimation dans ce contexte **(42)**.

Plusieurs auteurs se sont déjà interrogés sur les facteurs prédisant l'échec d'une transplantation hépatique dans un contexte d'ACLF. Ainsi le Transplantation for ACLF-3 Model Score (TAM Score) développé par *Artzner et al* **(43)** permettrait de dichotomiser les patients en ACLF-3 en 2 groupes : l'un à haut risque de mortalité à 1 an et l'autre à faible risque. La composition de ce score donne un poids considérable à la nécessité de ventilation mécanique et plus encore à la présence concomitante d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg qui augmentait à elle seule la mortalité à 1 an de 40% dans cette cohorte.

En revanche, une prise en charge efficace de l'ACLF-3 permettant une réduction de son grade avant transplantation améliore significativement la survie. Le sevrage du ventilateur et l'extubation comptent parmi les corrections de défaillance ayant le plus d'impact **(44)**. La survenue d'un SDRA peut donc constituer un obstacle à la greffe au regard de l'augmentation très significative de la mortalité qu'elle provoque.

Notre série corrobore ces données au travers d'une mortalité très élevée chez les patients atteints, jusqu'à 70% à 1 mois. Par ailleurs, 11 patients dans le groupe n'ayant pas fait de SDRA ont pu bénéficier d'une transplantation hépatique dans ce contexte, contre seulement 5 dans le groupe de patients ayant présenté un SDRA.

Notre étude a l'avantage de présenter une série de 111 malades cirrhotiques admis en réanimation dans un état grave. Le service dans lequel elle a été réalisée est spécialisé dans le traitement de patients porteurs de maladies chroniques du foie. Il draine ainsi une large zone géographique située dans le Sud-Est de la France de Draguignan à Menton en passant par la Corse. La présence d'un plateau technique comportant des compétences de radiologie interventionnelle spécialisé dans la pathologie digestive et la transplantation hépatique permet un recrutement large et systématique des patients situés dans ces régions. Il existe peu de séries équivalentes en termes de gravité des atteintes et d'effectif.

L'analyse statistique présente des résultats concordants avec la littérature. Nous retrouvons également une association statistiquement significative entre l'HAA et le SDRA qui n'a, à notre connaissance, pas encore été décrite formellement.

Nous confirmons par ailleurs la fiabilité de l'élévation de l'EPEI comme un facteur prédictif de la survenue d'un SDRA chez les patients cirrhotiques en dépit des particularités physiopathologiques qui auraient pu fausser son calcul.

Notre étude présente quelques limites qui imposent la prudence quant à l'interprétation de nos résultats.

Le design même de l'étude limite la validité externe de nos résultats : monocentrique, rétrospective et réalisée au sein d'un service de réanimation spécialisé avec un recrutement de niche.

La sévérité des cas analysés dans notre étude peut refléter un biais de sélection. En effet, il existe dans notre hôpital un service de soins continus hépato-gastro-entérologique sous la responsabilité de médecins spécialistes d'organe. Aussi, les patients admis au sein de l'unité de réanimation dans laquelle se déroule l'étude sont soit d'emblée gravement atteints, soit sujets à une dégradation secondaire après une prise en charge en service de soins continus. Ceci peut donc expliquer la faible représentation de défaillances respiratoires légères dans notre échantillon qui se concentrait sur une population de patients cirrhotiques en état de choc.

Cette sévérité des cas analysés doit aussi nous faire considérer prudemment l'association retrouvée entre HAA et SDRA. En effet, la survenue d'un état de choc chez des patients cirrhotiques atteints d'HAA devant faire évoquer en premier lieu un sepsis et grèvant considérablement le pronostic de ces patients, il n'est pas exclu que la survenue d'une défaillance respiratoire aiguë grave dans ce contexte ne soit que la représentation d'une défaillance multi-viscérale.

Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous permet également pas d'affirmer un lien de causalité entre HAA et SDRA ou PNP et SDRA, en dépit d'un substrat physiopathologique crédible.

La période d'inclusion s'étalant sur près de 10 ans, nous avons pu remarquer une grande hétérogénéité des pratiques entre les cas, l'utilisation de la thermodilution trans-pulmonaire devenant de plus en plus fréquente avec le temps. La mise en application progressive de pratiques telles que la ventilation protectrice moderne, le décubitus ventral, certaines méthodes de titration de la PEEP ou encore l'abandon de molécules comme l'almitrine bismésilate peuvent influencer sur la comparabilité des cas entre eux. Cette hétérogénéité de pratique a sans doute également été influencée par la pandémie de pneumopathie à SARS-CoV2 en raison de l'accélération de la recherche sur le SDRA.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en lumière les facteurs associés à la survenue d'un SDRA ainsi que sa prévalence dans une population de patients cirrhotiques en état de choc ayant nécessité la mise en place d'un monitoring hémodynamique par thermodilution transpulmonaire. Nous avons retrouvé des facteurs classiquement associés au SDRA tels que la présence d'une pneumopathie à l'admission. Nous avons également mis en évidence une probable conséquence des altérations pulmonaires provoquées par la consommation chronique d'alcool en montrant un surrisque de survenue d'un SDRA en cas d'hépatite alcoolique aiguë à l'admission. Enfin, nous avons confirmé la fiabilité de l'EPEI dès l'admission comme facteur prédictif de la survenue d'un SDRA dans cette population en dépit des variations de volumes liquidiens extra pulmonaires fréquentes chez le patient cirrhotique.

La détermination de l'EPEI à l'admission pourrait ainsi être à l'avenir considérée dans l'élaboration de la stratégie de prise en charge de ces patients. Il conviendrait alors de chercher à limiter voire prévenir la survenue d'un SDRA chez les patients à risque. Néanmoins, il ne semble pas exister aujourd'hui de moyen efficace de se prévenir contre ces défaillances respiratoires.

Cependant, même s'il semble exister des facteurs associés à la survenue d'un SDRA et que celle-ci grève considérablement le pronostic vital à court terme des patients, il convient de ne pas remettre en question l'éligibilité à la greffe hépatique de ces patients. Une prise en charge intensive de l'ACLF doit toujours être envisagée en considération des résultats récents de littérature qui démontrent l'absence de futilité de telles réanimations dans un nombre non négligeable de cas.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Haute Autorité de Santé. Guide ALD 6 "cirrhosis". HAS 2008

[2] inserm.fr/dossier/cirrhose

[3] Este C, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69:896-904

[4] Moreau, Richard, Rajiv Jalan, Pere Gines, Marco Pavesi, Paolo Angeli, Juan Cordoba, Francois Durand, et al. 2013. « Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis ». *Gastroenterology* 144 (7): 1426-37, 1437.e1-9

[5] Arroyo, Vicente, Richard Moreau, et Rajiv Jalan. « Acute-on-Chronic Liver Failure ». Édité par Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 382, n° 22 (28 mai 2020): 2137-45

[6] Trebicka, Jonel, Javier Fernandez, Maria Papp, Paolo Caraceni, Wim Laleman, Carmine Gambino, Ilaria Giovo, et al. « The PREDICT Study Uncovers Three Clinical Courses of Acutely Decompensated Cirrhosis That Have Distinct Pathophysiology ». *Journal of Hepatology* 73, n° 4 (octobre 2020): 842-54

[7] Levesque, Eric, Audrey Winter, Zaid Noorah, Jean-Pierre Daurès, Paul Landais, Cyrille Feray, et Daniel Azoulay. 2017. « Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on 90-Day Mortality Following a First Liver Transplantation ». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 37 (5): 684-93.

[8] Sauneuf, Bertrand, Benoit Champigneulle, Alexis Soummer, Nicolas Mongardon, Julien Charpentier, Alain Cariou, Jean-Daniel Chiche, Vincent Mallet, Jean-Paul Mira, et Frédéric Pène. 2013. « Increased Survival of Cirrhotic Patients with Septic Shock ». *Critical Care (London, England)* 17 (2): R78.

[9] Galbois, Arnaud, Philippe Aegerter, Patricia Martel-Samb, Chantal Housset, Dominique Thabut, Georges Offenstadt, Hafid Ait-Oufella, Eric Maury, Bertrand Guidet, et Collège des

Utilisateurs des Bases des données en Réanimation (CUB-Réa) Group. 2014. « Improved Prognosis of Septic Shock in Patients with Cirrhosis: A Multicenter Study* ». *Critical Care Medicine* 42 (7): 1666-75.

[10] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533

[11] Meyer, Nuala J., Luciano Gattinoni, et Carolyn S. Calfee. 2021. « Acute Respiratory Distress Syndrome ». *Lancet (London, England)* 398 (10300): 622-37,

[12] Matthay, Michael A., Rachel L. Zemans, Guy A. Zimmerman, Yaseen M. Arabi, Jeremy R. Beitler, Alain Mercat, Margaret Herridge, Adrienne G. Randolph, et Carolyn S. Calfee. 2019. « Acute Respiratory Distress Syndrome ». *Nature Reviews. Disease Primers* 5 (1): 18

[13] Bellani, Giacomo, John G. Laffey, Tàì Pham, Eddy Fan, Laurent Brochard, Andres Esteban, Luciano Gattinoni, et al. 2016. « Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries ». *JAMA* 315 (8): 788-800.

[14] Gacouin, Arnaud, Maxime Locufier, Fabrice Uhel, Julien Letheulle, Pierre Bouju, Pierre Fillatre, Yves Le Tulzo, et Jean Marc Tadié. 2016. « Liver Cirrhosis Is Independently Associated With 90-Day Mortality in ARDS Patients ». *Shock (Augusta, Ga.)* 45 (1): 16-21.

[15] Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 9;115(45):757-768. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757. PMID: 30573009; PMCID: PMC6323133.

[16] Monnet, Xavier, et Jean-Louis Teboul. 2017. « Transpulmonary Thermodilution: Advantages and Limits ». *Critical Care (London, England)* 21 (1): 147.

[17] Kushimoto, Shigeki, Yasuhiko Taira, Yasuhide Kitazawa, Kazuo Okuchi, Teruo Sakamoto, Hiroyasu Ishikura, Tomoyuki Endo, et al. 2012. « The Clinical Usefulness of Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability Index to Diagnose and Characterize Pulmonary Edema: A Prospective Multicenter Study on the Quantitative Differential Diagnostic Definition for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome ». *Critical Care (London, England)* 16 (6): R232.

[18] Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care*. 2010;14(5):R162.

[19] Sakka, S. G., C. C. Rühl, U. J. Pfeiffer, R. Beale, A. McLuckie, K. Reinhart, et A. Meier-Hellmann. 2000. « Assessment of Cardiac Preload and Extravascular Lung Water by Single Transpulmonary Thermodilution ». *Intensive Care Medicine* 26 (2): 180-87.

[20] Dres, Martin, Jean-Louis Teboul, Laurent Guerin, Nadia Anguel, Virginie Amilien, Marie-Philippine Clair, Aurélie Grüner, Christian Richard, et Xavier Monnet. 2014. « Transpulmonary Thermodilution Enables to Detect Small Short-Term Changes in Extravascular Lung Water Induced by a Bronchoalveolar Lavage ». *Critical Care Medicine* 42 (8): 1869-73.

[21] Monnet, Xavier, Nadia Anguel, David Osman, Olfa Hamzaoui, Christian Richard, et Jean-Louis Teboul. 2007. « Assessing Pulmonary Permeability by Transpulmonary Thermodilution Allows Differentiation of Hydrostatic Pulmonary Edema from ALI/ARDS ». *Intensive Care Medicine* 33 (3): 448-53.

[22] Jozwiak, Mathieu, Serena Silva, Romain Persichini, Nadia Anguel, David Osman, Christian Richard, Jean-Louis Teboul, et Xavier Monnet. 2013. « Extravascular Lung Water Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome ». *Critical Care Medicine* 41 (2): 472-80.

[23] Alix Schoulmann. Evaluation de l'eau pulmonaire extravasculaire comme facteur prédictif de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë chez une population de patients cirrhotiques en état de choc [Thèse d'exercice en médecine]. Soutenue à Nice, 2021.

[24] Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Published September 22, 2015.

[25] Shankar-Hari, Manu, Gary S. Phillips, Mitchell L. Levy, Christopher W. Seymour, Vincent X. Liu, Clifford S. Deutschman, Derek C. Angus, Gordon D. Rubenfeld, Mervyn Singer, et Sepsis Definitions Task Force. 2016. « Developing a New Definition and Assessing New

Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) ». *JAMA* 315 (8): 775-87.

[26] Moss, M., B. Bucher, F. A. Moore, E. E. Moore, et P. E. Parsons. 1996. « The Role of Chronic Alcohol Abuse in the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults ». *JAMA* 275 (1): 50-54.

[27] Joshi, Pratibha C., et David M. Guidot. 2007. « The Alcoholic Lung: Epidemiology, Pathophysiology, and Potential Therapies ». *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 292 (4): L813-823.

[28] Gupta, Tarana, et Hemant Sharma. 2023. « COVID-19 and the liver: Are footprints still there? » *World Journal of Gastroenterology* 29 (4): 656-69.

[29] Levesque, Eric, Faouzi Saliba, Philippe Ichaï, et Didier Samuel. 2014. « Outcome of Patients with Cirrhosis Requiring Mechanical Ventilation in ICU ». *Journal of Hepatology* 60 (3): 570-78.

[30] Wong, Florence, S. Chris Pappas, Michael P. Curry, K. Rajender Reddy, Raymond A. Rubin, Michael K. Porayko, Stevan A. Gonzalez, et al. 2021. « Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome ». *The New England Journal of Medicine* 384 (9): 818-28.

[31] Bernard, G. R., A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. R. Legall, A. Morris, et R. Spragg. 1994. « The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149 (3 Pt 1): 818-24.

[32] Ashbaugh, D. G., D. B. Bigelow, T. L. Petty, et B. E. Levine. 1967. « Acute Respiratory Distress in Adults ». *Lancet (London, England)* 2 (7511): 319-23.

[33] Oczkowski, Simon, Begüm Ergan, Lieuwe Bos, Michelle Chatwin, Miguel Ferrer, Cesare Gregoretti, Leo Heunks, et al. 2022. « ERS Clinical Practice Guidelines: High-Flow Nasal Cannula in Acute Respiratory Failure ». *The European Respiratory Journal* 59 (4): 2101574.

[34] Ospina-Tascón, Gustavo A., Luis Eduardo Calderón-Tapia, Alberto F. García, Virginia Zarama, Freddy Gómez-Álvarez, Tatiana Álvarez-Saa, Stephania Pardo-Otálvaro, et al.

2021. « Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 326 (21): 2161-71.

[35] Frat, Jean-Pierre, Jean-Pierre Quenot, Julio Badie, Rémi Coudroy, Christophe Guitton, Stephan Ehrmann, Arnaud Gacouin, et al. 2022. « Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 328 (12): 1212-22.

[36] Matthay, Michael A., B. Taylor Thompson, et Lorraine B. Ware. 2021. « The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome: Should Patients Receiving High-Flow Nasal Oxygen Be Included? » *The Lancet. Respiratory Medicine* 9 (8): 933-36.

[37] Brown, Samuel M., Ithan D. Peltan, Christina Barkauskas, Angela J. Rogers, Virginia Kan, Annetine Gelijns, et B. Taylor Thompson. 2021. « What Does Acute Respiratory Distress Syndrome Mean during the COVID-19 Pandemic? » *Annals of the American Thoracic Society* 18 (12): 1948-50.

[38] Ware, Lorraine B. 2022. « Go with the Flow: Expanding the Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome to Include High-Flow Nasal Oxygen ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 205 (4): 380-82.

[39] Chertoff, Jason. 2017. « High-Flow Oxygen, Positive End-Expiratory Pressure, and the Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome: Are They Mutually Exclusive? » *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 196 (3): 396-97.

[40] Matthay, Michael A., Yaseen Arabi, Alejandro C. Arroliga, Gordon Bernard, Andrew D. Bersten, Laurent J. Brochard, Carolyn S. Calfee, et al. 2023. « A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, juillet.

[41] Liufu, Rong, Chun-Yao Wang, Li Weng, et Bin Du. 2023. « Newly Proposed Diagnostic Criteria for Acute Respiratory Distress Syndrome: Does Inclusion of High Flow Nasal Cannula Solve the Problem? » *Journal of Clinical Medicine* 12 (3): 1043.

[42] Karvellas, Constantine J., Claire Francoz, et Emmanuel Weiss. 2021. « Liver Transplantation in Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Transplantation* 105 (7): 1471-81.

[43] Artzner, Thierry, Baptiste Michard, Emmanuel Weiss, Louise Barbier, Zair Noorah, Jean-Claude Merle, Catherine Paugam-Burtz, et al. 2020. « Liver Transplantation for Critically Ill Cirrhotic Patients: Stratifying Utility Based on Pretransplant Factors ». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 20 (9): 2437-48.

[44] Sundaram, Vinay, Shannon Kogachi, Robert J. Wong, Constantine J. Karvellas, Brett E. Fortune, Nadim Mahmud, Josh Levitsky, Robert S. Rahimi, et Rajiv Jalan. 2020. « Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival ». *Journal of hepatology* 72 (3): 481-88.

ANNEXE 1 - Nouveaux critères de définition du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë selon *Matthay et al.* [30]

Criteria that apply to all ARDS categories			
Risk factors and origin of edema	Precipitated by an acute predisposing risk factor such as pneumonia, non-pulmonary infection, trauma, transfusion, aspiration, or shock. Pulmonary edema is not <i>exclusively or primarily</i> attributable to cardiogenic pulmonary edema/fluid overload, and hypoxemia/gas exchange abnormalities are not primarily attributable to atelectasis. However, ARDS can be diagnosed in the presence of these conditions if a predisposing risk factor for ARDS is also present.		
Timing	Acute onset or worsening of hypoxemic respiratory failure within 1 week of the estimated onset of the predisposing risk factor or new or worsening respiratory symptoms.		
Chest Imaging	Bilateral opacities on chest radiograph and computed tomography, or bilateral B lines and/or consolidations by ultrasound, ¹ not fully explained by effusions, atelectasis, or nodules/masses.		
Criteria that apply to specific ARDS categories			
	Non-intubated ARDS ⁶	Intubated ARDS	Modified definition for resource-variable settings ²
Oxygenation ^{3,4}	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg or SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (if SpO ₂ ≤ 97%) on HFNO with a flow of ≥ 30 liters per minute or NIV/CPAP with at least 5 cm H ₂ O expiratory pressure	Mild⁵: 200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 or 235 ≤ SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (if SpO ₂ ≤ 97%) Moderate: 100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 or 148 < SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 235 (if SpO ₂ ≤ 97%) Severe: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 or SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 148 (if SpO ₂ ≤ 97%)	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (if SpO ₂ ≤ 97%). ⁶ Neither positive end-expiratory pressure or a minimum flow rate of oxygen are required for diagnosis in resource-variable settings.






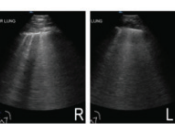
Patient Description	Imaging	Oxygenation	ARDS Categories
 <p>68 M with abdominal sepsis, septic shock, and acute hypoxemic respiratory failure</p>		Mechanically ventilated FiO ₂ 0.5 PaO ₂ 75 P/F = 150	Intubated ARDS Severity: Moderate <i>Typical patient included in prior Berlin definition</i>
 <p>54 F with history of breast cancer, COVID-19 pneumonia, and worsening SOB for the past 6 days</p>		High flow nasal oxygen HFNO 40L/min FiO ₂ 0.80 SpO ₂ 91% S/F = 114	Non-Intubated ARDS <i>New category in Global definition</i>
 <p>39 F with abdominal sepsis and gram negative bacteremia in a small under-resourced hospital without blood gases, radiography or mechanical ventilation</p>		Supplemental oxygen by face mask at 15L/min FiO ₂ 0.6 SpO ₂ 85% S/F = 142	ARDS in resource-variable settings <i>New category in Global definition, consistent with Kigali modification</i>

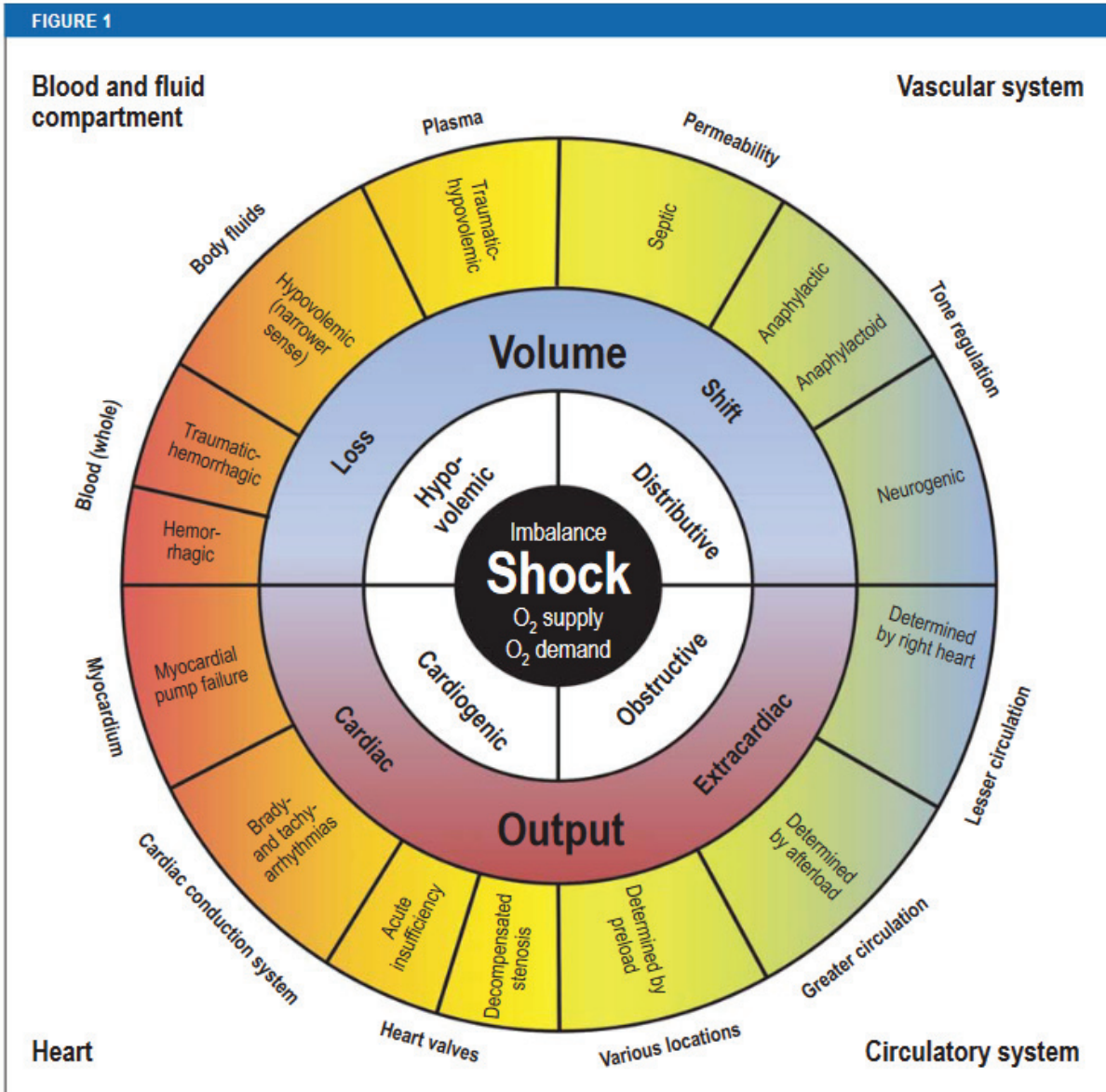
Figure 1. Illustrative cases with patient descriptions, representative lung imaging and oxygenation data for the three categories of ARDS in the Global Definition: intubated ARDS (top panel), non-intubated ARDS (middle panel) and ARDS in a resource-variable setting (bottom panel). Note the patient in the resource-variable setting can be identified with either an ultrasound (bottom panel), demonstrating bilateral diffuse B-line in non-dependent areas of the lung) or chest radiograph. Also, only the patient with intubated ARDS (top panel) meets criteria for the Berlin definition of ARDS. Arrow: endotracheal tube.

ANNEXE 2 - Grades d'acute on chronic liver failure (ACLF) selon Moreau et al [39], établis à partir de l'échelle Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), CLIF-SOFA.

Catégorie	Définition	Mortalité à 28 jours (%)
DA traditionnelle	Pas de défaillance d'organe ou bien	4,7
	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons) associée à une concentration de créatinine sérique <133 µmol/L et sans encéphalopathie hépatique ou bien	
	Défaillance cérébrale isolée associée à une concentration de créatinine sérique < 133 µmol/L	
ACLF		
Grade 1	Défaillance rénale isolée ou bien	22
	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons) associée à une dysfonction rénale définie par une concentration sérique de créatinine comprise entre $133 \leq 168$ µmol/L) et/ou à une encéphalopathie hépatique grade 1 ou 2** ou bien	
	Défaillance cérébrale associée à une dysfonction rénale telle que définie ci-dessus	
Grade 2	Deux défaillances d'organe	32,0
Grade 3	Trois défaillances d'organe ou plus	78,6

Organe/système	0	1	2	3	4
Foie (Bilirubine, µmol/L)	< 21	≥ 21 – ≤34	≥ 34 – < 103	3	≥ 205
Rein (Créatinine, µmol/L)	< 106	≥ 106 – < 177	≥ 177 – < 309	≥ 309 – < 442	≥ 442 ou utilisation de l'épuration extra-rénale
Cerveau (EH, grade)	Absente	I	II	III c	IV
Coagulation (INR)	<1.1	≥ 1.1 – < 1.25	≥ 1.25 – < 1.5	≥ 1.5 – < 2.5	≥ 2.5 or Plaquettes ≤ 20 × 10 ⁹ /L
Circulation (PAM mm Hg)	≥ 70	<70	Dopamine ≤ 5 ou Dobutamine ou Terlipressine	Dopamine > 5 ou E ≤ 0.1 ou NE ≤ 0.1	Dopamine > 15 ou E > 0.1 ou NE > 0.1
Poumons PaO ₂ /FiO ₂ :	> 400	> 300 – ≤ 400	> 200 – ≤ 300	> 100 – ≤ 200	≤ 100
Ou bien SpO ₂ /FiO ₂	> 512	>357 – ≤ 512	> 214 – ≤ 357	> 8 – ≤ 214	≤ 89

ANNEXE 3 - Classification des différents types d'état de choc hémodynamique selon leur physiopathologie proposée par *Standl et al* [18].



Synoptic view of the four types of shock (inner, white field) with the organ systems primarily associated with them (outer corners), sites and mechanisms of manifestation (outside the circle), and pathogenetic and pathophysiologic features (outer and middle sectors of the circle). To maintain clarity, mixed types of shock are not depicted.

ANNEXE 4 - Techniques et principes de fonctionnement du PiCCO™ selon le protocole du service de réanimation médico-chirurgicale du CHU de Nice, Archet 2 rédigé par les Drs Schoulmann et Plattier.

Le PiCCO™ est un outil de monitoring hémodynamique continu. Sa technologie est fondée sur deux principes : l'analyse du contour de l'onde de pouls, qui permet de fournir des données en continu, associée à un calibrage par thermodilution transpulmonaire (TDTP), qui sert à l'étalonnage des séries de données en continu. Il nécessite la mise en place d'une voie veineuse centrale en territoire cave supérieur, et d'un cathéter artériel, idéalement en position fémorale.

1. L'analyse du contour de l'onde de pouls

L'analyse de la courbe de pression artérielle permet de mesurer le débit cardiaque en continu, mais également les variations de la pression artérielle pulsée. Le débit cardiaque continu est égal au volume d'éjection systolique (VES) multiplié par la fréquence cardiaque. Le VES est obtenu par intégration, systole par systole, de l'aire sous la courbe de pression artérielle que l'on multiplie par un facteur de calibration, obtenu par thermodilution transpulmonaire.

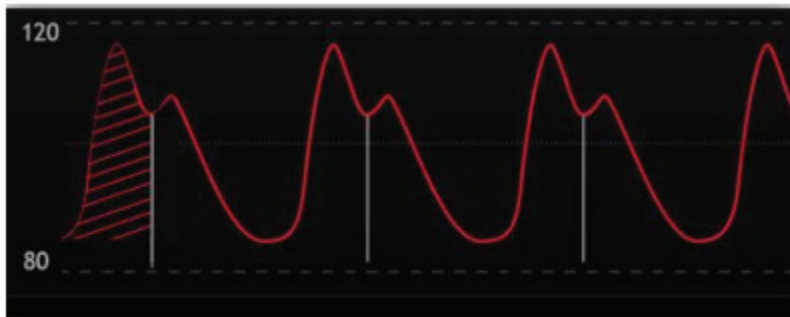


Fig. Analyse du contour de l'onde de pouls artériel

Enfin, la mesure de la variation du volume d'éjection systolique (VVE), permet de prédire la réponse hémodynamique au remplissage vasculaire, sous certaines conditions (ventilation mécanique, rythme sinusal,...).

2. La thermodilution transpulmonaire

La thermodilution transpulmonaire permet la mesure du débit cardiaque et de certains indices évaluant la précharge et la contractilité myocardique. Elle permet également d'évaluer la quantité d'eau intra pulmonaire extravasculaire ainsi qu'un indice de perméabilité des capillaires pulmonaires.

La courbe de thermodilution représente la variation de température sanguine dans le temps enregistrées dans le réseau artériel après l'injection d'un bolus plus froid que la température sanguine dans le système veineux central. L'injection du bolus est répétée trois fois pour éliminer les mesures erronées. Les résultats obtenus sont statiques, c'est-à-dire qu'ils ne correspondent qu'au moment de l'injection du bolus. Par conséquent, ils doivent être répétés en cas de modification significative de l'état du patient ou de la thérapie. Les courbes de thermodilution obtenues sont alors analysées et le débit cardiaque (DC) est déterminé à partir d'un algorithme de Stewart-Hamilton modifié.

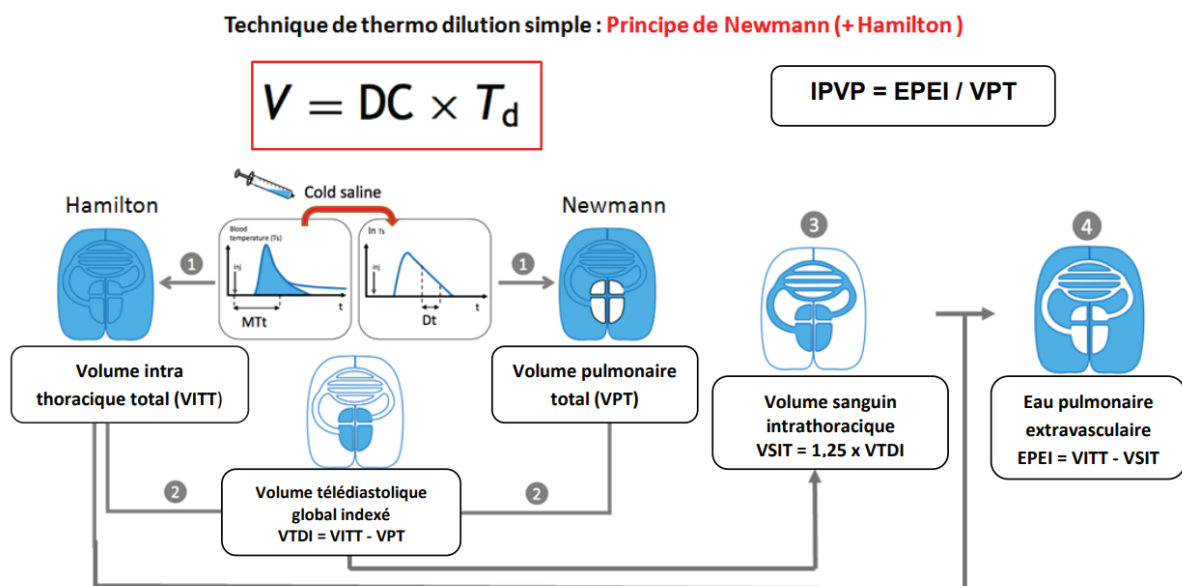


Figure : Technique de mesure de l'eau extravasculaire pulmonaire par la technique de thermodilution transpulmonaire simple (M_{Tt} : temps de transit moyen, D_t ou T_d : temps de décroissance).

Intérêt de la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire au cours du SDRA. X. Monnet. Réanimation (2008)

Avec cette technique de thermodilution simple, le volume intrathoracique global est mesuré par dilution d'un indicateur thermique froid, comme décrit ci-dessus. Selon le principe de Newman, le volume de la plus grande chambre dans laquelle se dilue un indicateur peut être estimé à partir du débit cardiaque et du temps de décroissance (T_d) de la courbe de thermodilution (mesuré d'après la transformation logarithmique de la courbe), selon la formule $V = DC \times T_d$.

La forme de la courbe de TDTP est fortement influencée par les volumes intra et extravasculaires entre le site d'injection (veineux central) et le site de détection (artère centrale). En d'autres termes : plus le volume dans la cage thoracique est important, plus le temps de transit de l'indicateur est long, et inversement. La détermination des temps de

transit spécifiques du thermo-indicateur permet la quantification de volumes spécifiques dans le thorax.

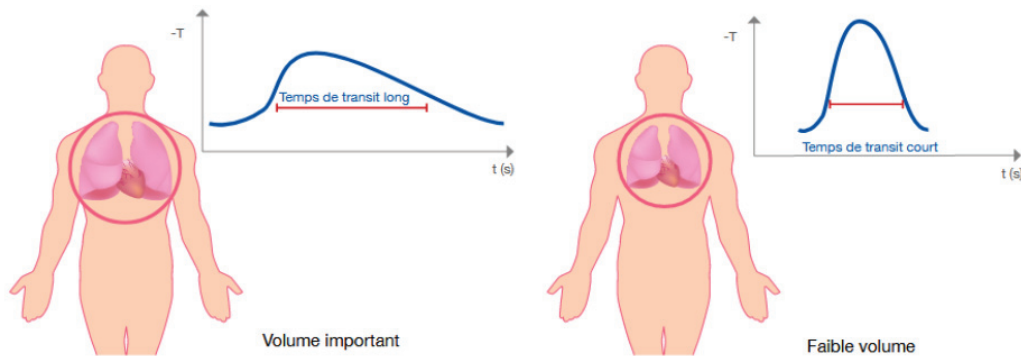


Fig. Grande quantité de volume intra et extravasculaire

Fig. Faible quantité de volume intra et extravasculaire

Temps de transit moyen ("Mean Transit Time", MTt)

Le temps de transit moyen est le temps après lequel la moitié de l'indicateur a passé le site de détection (artère centrale). Il est déterminé à partir de la bissectrice de l'aire sous la courbe.

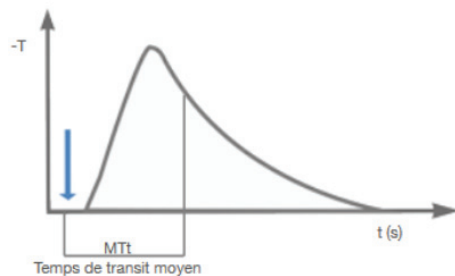


Fig. Détermination du temps de transit moyen

Temps de décroissance exponentielle ("Downslope Time", DSt)

Le temps de décroissance exponentielle correspond à la fonction d'élimination de l'indicateur. Il est déterminé à partir de la partie descendante de la courbe de thermodilution.

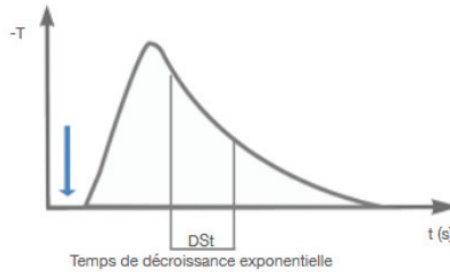
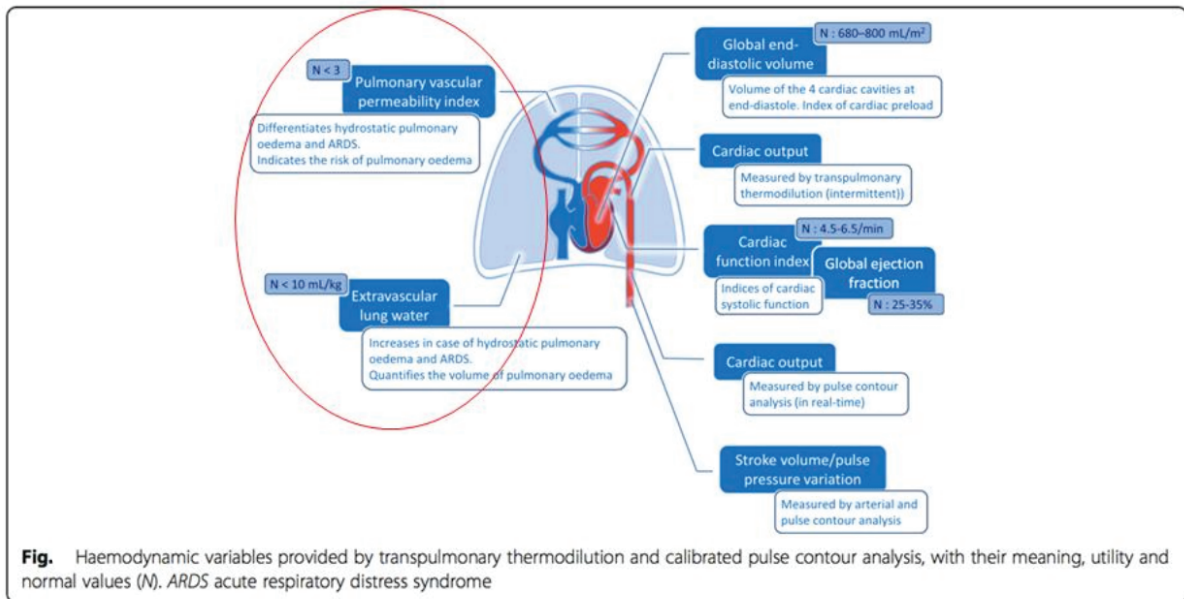


Fig. Détermination du temps de décroissance exponentielle

Dans le cas de la dilution transpulmonaire, le plus grand volume de dilution de l'indicateur thermique est le volume pulmonaire total, somme du volume pulmonaire sanguin et de l'EPEI. En soustrayant le volume pulmonaire total au volume intrathoracique total, on obtient le volume télédiastolique global, c'est-à-dire le volume contenu dans l'ensemble des quatre cavités cardiaques. L'étape ultérieure est d'estimer le volume sanguin intrathoracique. Cette estimation est fondée sur l'hypothèse que celui-ci est relié de façon constante au volume télédiastolique global par un facteur de 1,25. Enfin, en soustrayant le volume intrathoracique sanguin au volume intrathoracique total, on obtient une estimation de l'EPEV.

3. Paramètres évalués par le PICCO

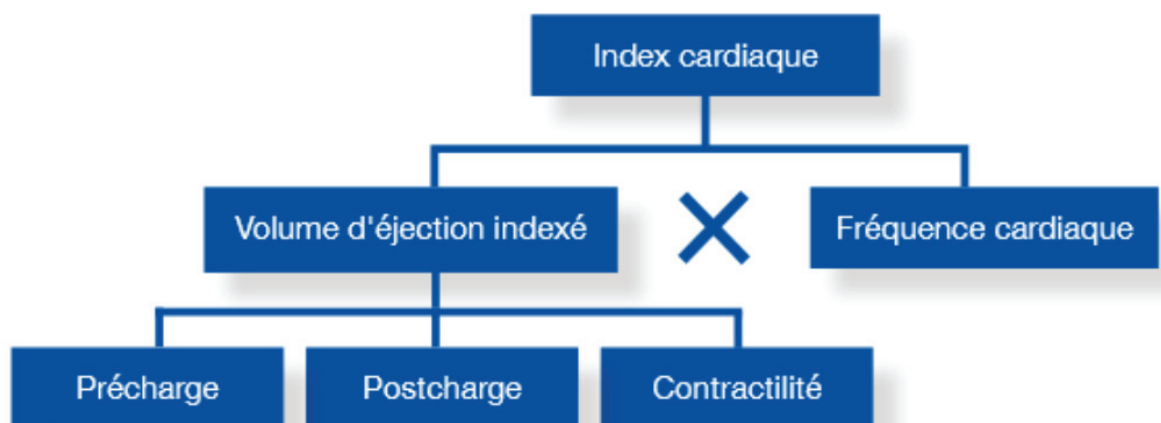


Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. Monnet X. and Teboul JL. CC 2017.

Le PiCCO™ permet ainsi d'évaluer différents paramètres, parmi lesquels :

- **L'index cardiaque (IC 3 - 5 L/min/m²)**

L'index cardiaque représente la quantité de sang éjectée par le cœur chaque minute, indexée à la surface réelle du corps ; il reflète la perfusion globale. La technologie PiCCO propose des valeurs de mesure discontinue (thermodilution transpulmonaire) et continue (analyse du contour de l'onde de pouls).



- **Le volume télédiastolique global indexé (VTDI = VITT- VPT, 680 -800 ml/m²)**

Le volume global télédiastolique (VTDI) représente le volume sanguin contenu dans les quatre cavités cardiaques en fin de diastole. Bien que global, il semble être un meilleur indice de précharge cardiaque que ne le sont les pressions de remplissage.

- **La variation du volume d'éjection (VVE < 10 %)**

La variation du volume d'éjection (VVE) ou la variation de la pression pulsée (VPP) fournissent des informations permettant de définir si une augmentation de la précharge peut aussi entraîner une augmentation du volume d'éjection, dans la mesure où le patient est sous ventilation contrôlée et que son rythme cardiaque est régulier. Plus la variation est importante, plus la probabilité que le patient soit répondeur au remplissage est élevée.

- **Résistances vasculaires systémiques indexées (RVSI 1700- 2400 dyn.s.cm-5 .m²)**

La post-charge est un autre déterminant du volume d'éjection/débit cardiaque. Au sens physiologique, il s'agit de la tension ou pression établie dans la paroi du ventricule gauche pendant l'éjection. On considère que la post-charge est la résistance que le cœur doit surmonter lors de l'éjection, ce qui est représenté par le paramètre de résistances vasculaires systémiques indexées (RVSI).

- **La fraction d'éjection globale (FEG 25 - 35 %)**

La fraction d'éjection correspond au volume de sang ventriculaire éjecté lors de chaque contraction. La mesure de la fraction d'éjection globale offre une vision complète de la contractilité cardiaque globale.

- **L'index de la fonction cardiaque (IFC 4,5 - 6,5 tr/min)**

L'index de la fonction cardiaque peut aussi être utilisé pour l'estimation de la contractilité cardiaque. Il représente la relation entre le débit (cardiaque) et la précharge volémique (VTDG). C'est pourquoi l'index de fonction cardiaque est l'un des paramètres de rendement cardiaque lié à la précharge.

- **L'eau pulmonaire extravasculaire indexée (EPEI 3 - 10 ml/kg)**

Un œdème pulmonaire est une accumulation de liquide dans les interstices du tissu pulmonaire ou dans les alvéoles. Cela entraîne des perturbations de l'échange gazeux et peut même provoquer une défaillance pulmonaire. L'importance de l'œdème pulmonaire peut être quantifiée très simplement au chevet du patient par une mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire indexée (EPEI).

- **L'indice de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP)**

Ce paramètre est calculé à partir du rapport entre l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV) et le volume pulmonaire total (VPT). Un PVPI entre 1 et 3 indique un œdème pulmonaire cardiogénique tandis que des valeurs supérieures ou égales à 3 laissent supposer un œdème pulmonaire inflammatoire.

ANNEXE 5 - Score de CHILD-TURCOTTE-PUGH, *Kokudo et al* [41]

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

ANNEXE 6 - Détail de la comparaison entre les valeurs relevées par thermodilution transpulmonaire entre les groupes SDRA et Absence de SDRA

Valeurs	Total n = 111	Absence de SDRA n = 54 (48.65%)	Présence de SDRA n = 57 (51.35%)	p value
EPEI Médiane [Q1, Q3]				
Admission	11 [8, 14]	9 [7, 12]	12 [10, 18]	0.00
Date du SDRA	11.5 [11, 17]	NA	11.5 [11, 17]	NA
Maximale	14 [10, 19]	11 [9, 15.75]	15 [12, 22]	0.00
> 10 à l'admission n (%)	56 (50.45 %)	19 (35.19 %)	37 (64.91 %)	0.00
> 10 au maximum n (%)	81 (72.97 %)	29 (53.7 %)	52 (91.23 %)	0.00
PVPI Médiane [Q1, Q3]				
Admission	2 [2, 2.5]	2 [1, 2]	2 [2, 3]	0.00
Date du SDRA	2 [2, 3]	NA	2 [2, 3]	NA
Maximale	3 [2, 3]	2 [2, 3]	3 [2, 4]	0.00
IFC Médiane [Q1, Q3]				
Minimale	5.25 [4.3, 6.1]	5.2 [4.3, 6.5]	5.3 [4.3, 5.7]	0.66
Admission	6.2 [5.1, 7.6]	6.1 [4.8, 7.6]	6.5 [5.5, 7.6]	0.25
Date du SDRA	5.9 [5.23, 7.6]	NA [NA, NA]	5.9 [5.23, 7.6]	NA
Maximale	7.25 [5.8, 8.38]	7.2 [5.9, 8.6]	7.3 [5.8, 8.3]	1.00
TD GEF Médiane [Q1, Q3]				
Minimale	22 [17, 27]	24 [18, 28]	21 [17, 25]	0.12
Admission	27 [21, 30]	27 [20, 29]	27 [22, 30]	0.62
Date du SDRA	25 [21, 29.75]	NA [NA, NA]	25 [21, 29.75]	NA
Maximale	30 [25, 34]	30 [24, 35]	30 [25, 34]	0.74
VTDI Médiane [Q1, Q3]				
Admission	793 [641, 935.5]	831.5 [646.75, 970]	786 [640, 874]	0.26
Date du SDRA	791 [670.5, 868.5]	NA [NA, NA]	791 [670.5, 868.5]	NA
Maximale	927 [795.5, 1071]	894.5 [795.25, 1063]	928 [809, 1070]	0.78

ANNEXE 7 - Physiopathologie du poumon alcoolique selon *Joshi et Guidot* [34]

Fig. 1. Proposed schema by which chronic alcohol abuse impairs airways defenses against microbial invasion and infection and amplifies the risk for serious pneumonias as well as their complications, including sepsis and acute lung injury. Even otherwise healthy-appearing alcoholics can become colonized in the oropharynx with virulent gram-negative bacteria, and, because of decreased mucociliary clearance of aspirated pharyngeal organisms, their lower airways are frequently challenged with relatively large numbers of infectious organisms. Within the alveolar space, alcohol-induced defects in macrophage immune function interfere with bacterial phagocytosis and clearance as well as activation of a robust adaptive immune response, all of which favors bacterial infection and dissemination. The situation is further exacerbated by the defects in alveolar epithelial function that render the alcoholic more likely to develop acute respiratory distress syndrome, either from local inflammation or from systemic inflammation if the pathogen gains access to the circulation and causes sepsis.

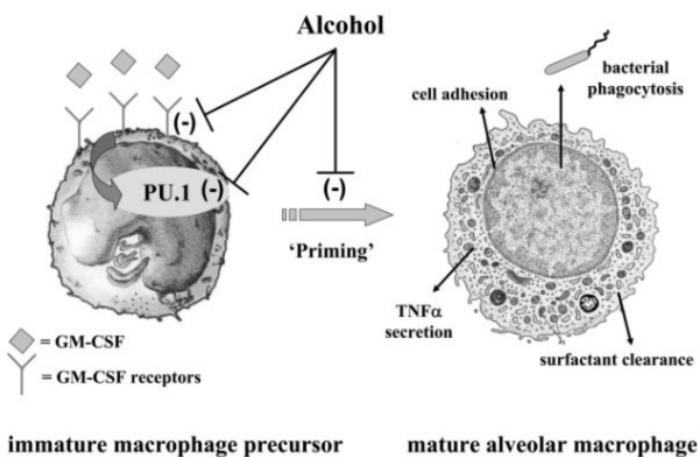
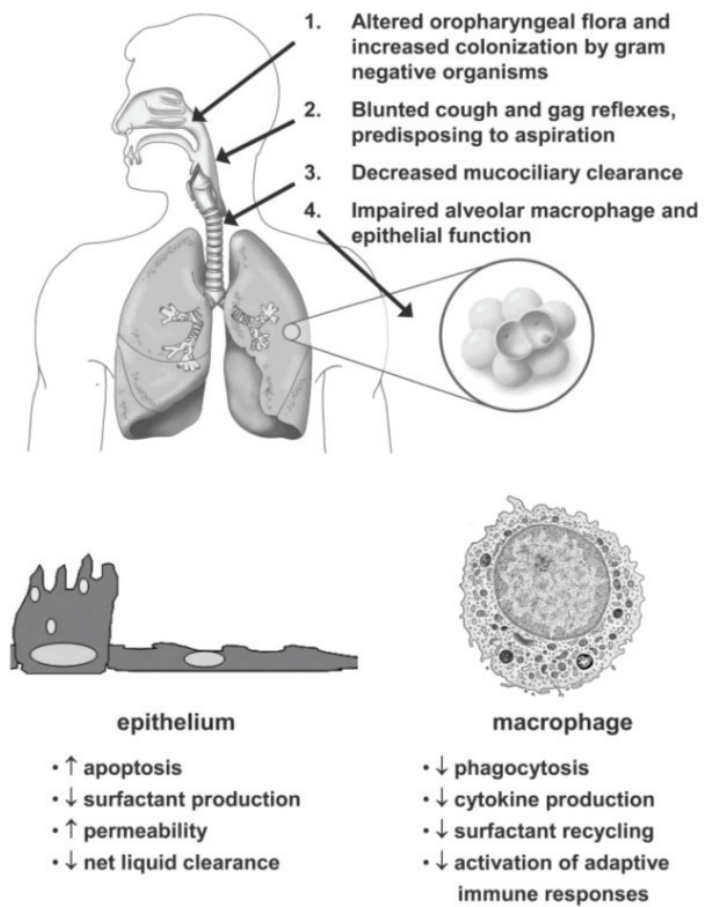


Fig. 2. Proposed mechanisms by which alcohol abuse inhibits alveolar macrophage maturation and innate immune functions that are critical to respond to pathogens within the alveolar space. In an experimental model, although chronic alcohol ingestion has no effect on granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) protein levels in the alveolar space, it decreases the cell surface expression of the GM-CSF receptor in alveolar macrophages. In parallel, chronic alcohol ingestion decreases the expression and nuclear binding of the GM-CSF master transcription factor, PU.1. As a consequence, GM-CSF priming and maturation of the precursor cell into a fully functional alveolar macrophage is inhibited. Importantly, recombinant GM-CSF treatment delivered to the airway in alcohol-fed rats rapidly (within 48 h) restores GM-CSF receptor expression, PU.1 expression and nuclear binding, and innate immune function in the alveolar macrophage (39). This same pathophysiological sequence, including rapid resolution in response to recombinant GM-CSF treatment, also underlies alcohol-mediated alveolar epithelial barrier dysfunction in the same experimental model (38).

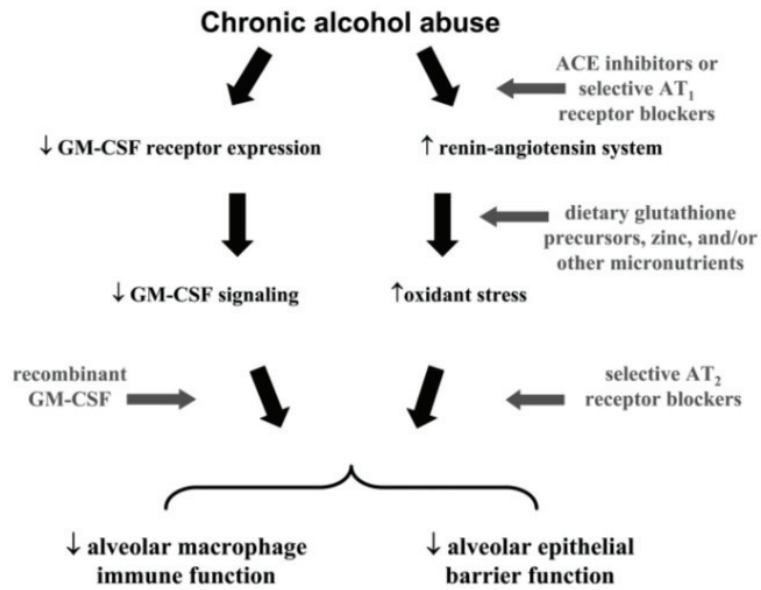
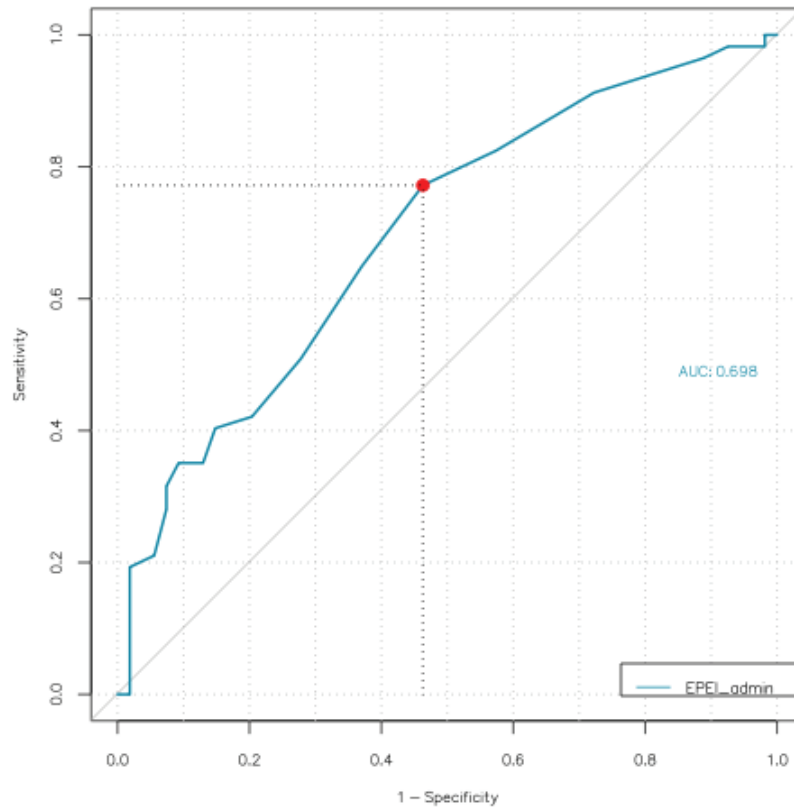


Fig. 3. Hypothetical pathophysiological sequence by which alcohol abuse causes oxidant stress and subsequent defects in alveolar epithelial and macrophage function and the potential therapeutic strategies that this sequence suggests. Experimental evidence from animal models implicates activation of the renin-angiotensin system (RAS), which, through the actions of its active product, angiotensin II, causes chronic oxidant stress and subsequent glutathione depletion within the lung. In these same experimental models, chronic blockade of angiotensin II [either angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II type 1 receptor (AT₁) receptor blockers] prevents glutathione depletion and subsequent lung dysfunction. In addition, although chronic dietary supplementation with procysteine, a glutathione precursor, has no apparent effect on the upstream RAS activation, it also prevents glutathione depletion and subsequent lung dysfunction. A second mechanism by which alcohol abuse impairs both alveolar epithelial and macrophage function appears to be through dampening of GM-CSF-dependent priming of these cells. Remarkably, treatment with recombinant GM-CSF in vivo restores alveolar epithelial and macrophage functions in alcohol-fed animals within 48 h and confers resistance to endotoxin-mediated lung injury. Whether GM-CSF signaling and RAS (and subsequent oxidant stress) represent separate or interconnected pathophysiological targets for alcohol is at present unknown, but cross-talk between these two pathways is possible. Finally, experimental evidence suggests that selective AT₂ receptor blockade in the acute setting could prevent cytokine- and/or oxidant-mediated alveolar epithelial cell death that is amplified in the alcoholic lung during sepsis. Although to date all of these strategies have been tested only in experimental models, these observations raise the exciting possibility that the alcoholic lung can respond to targeted therapies.

ANNEXE 8 - Courbe ROC analysant la valeur de l'EPEI à l'admission comme facteur prédictif de la survenue d'un SDRA dans notre échantillon



EPEI à l'admission

AUC	0.7	[0.6 ; 0.8]
J de Youden	0.3	
Sensibilité	0.8	[0.3 ; 0.7]
Spécificité	0.6	[0.5 ; 0.9]
Cut-off	9.5	
Valeur prédictive positive	0.6	[0.6 ; 0.9]
Valeur prédictive négative	0.7	[0.5 ; 0.8]

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. 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 et méprisé si j'y manque.

ABSTRACT

Background

Liver cirrhosis is a growing issue across the world and particularly in France which is considered to be the first European country impacted by decompensated cases in the future. Since the first description of ACLF, it has been shown that despite the severity of their condition, cirrhotic patients may benefit from ICU admissions in terms of morbidity and mortality if a liver transplant is considered. ARDS has been portrayed by many authors as a factor with a major impact on mortality in cirrhotic patients which are more likely to develop respiratory failure if they are exposed to chronic alcohol consumption. In this study we tried to describe the prevalence and associated factors of ARDS in a population of cirrhotic patients admitted in our ICU encountering haemodynamic shock.

Methods

This study is a retrospective observational study carried out within a liver transplant and digestive specialized ICU. Medical records of patients with liver cirrhosis encountering haemodynamic shock monitored by transpulmonary thermodilution solutions were analyzed. Clinical and biological factors and values provided by transpulmonary thermodilution were compared between the ARDS group and control group.

Results

We reviewed 111 patients, 31% were considered in septic shock, 59% were in hemorrhagic shock. Half of those patients (51%, n=57/11) developed ARDS, most in the first 7 days of admission. Mortality at 28 days was 20% higher in the ARDS group than in the control group, reaching 70%. Extravascular lung water index showed good performance on predicting respiratory failure and was not impacted by pleural effusions and ascites. Multivariate analysis showed that pulmonary infection (OR = 4 [1.15; 13.9], p = 0.03) and alcoholic hepatitis (OR = 3.5 [1.13; 10.99], p = 0.03) at admission were linked to the occurrence of ARDS. Alcoholic hepatitis may be a risk factor of ARDS in cirrhotic patients considering the noxious effect of alcohol consumption on the lung.

Conclusion

We showed that prevalence of ARDS in shocked cirrhotic patients is a frequent issue with poor outcome. Extravascular lung water index seems to be a strong predictive factor. We showed a novel association between alcoholic hepatitis and ARDS.