



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année :2018-2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des scores pronostiques de gravité en cas d'ACLF chez
des patients cirrhotiques : étude prospective monocentrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 28octobre 2019 à 18h
Au Pôle Formation

Par Aurélie BLONDEAUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

AD: Acute Decompensation

AUC : Area Under Curve (Aire sous la courbe)

CLIF: Chronic Liver Failure

CLIF-C-OF: CLIF-Consortium-Organ Failure

CP: Child-Pugh

DA: Décompensation Aigüe

EASL: European Association for the Study of the Liver

EER : Epuration Extra-Rénale

EH : Encéphalopathie Hépatique

INR: International Normalised Ratio

MELD: Model for End Stage Liver Disease

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SIG: Soins Intensifs Gastro-entérologiques

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

TH: Transplantation Hépatique

TP: Temps de Prothrombine

USIG : Unité de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques

RESUME

Contexte : La décompensation de la cirrhose sous la forme « ACLF » est plus complexe que la décompensation aigüe, et de plus mauvais pronostic car associée à des défaillances d'organes. Le but de cette étude est d'évaluer comment l'on peut améliorer la prise en charge de l'ACLF par une bonne évaluation pronostique au moyen de scores évalués à l'entrée et réévalués à J3-J7 chez des patients cirrhotiques graves hospitalisés dans une structure de soins intensifs.

Matériel et méthode : De novembre 2015 à Mai 2018, 202 patients cirrhotiques hospitalisés dans l'unité de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques du CHRU de Lille ont été inclus prospectivement. Des données clinico-biologiques ont été recueillies pour ces patients à l'entrée ainsi qu'après quelques jours d'hospitalisation afin de calculer des scores pronostics d'évaluation de la cirrhose à J1 et à J7 dont le score ACLF.

Résultats : Les valeurs pronostiques du score ACLF étaient meilleures à J7 par rapport à l'entrée. Les grades d'ACLF à J1 et à J7 étaient corrélés l'un à l'autre. L'aggravation du grade d'ACLF entre J1 et J7 survenant chez 23% des malades était associée à une forte mortalité à 3 mois ; à l'inverse, plus de la moitié de la cohorte (59%) présentait une amélioration ou une résolution du syndrome ACLF en 7 jours et avait une très bonne survie à 3 mois. La diminution d'un seul grade d'ACLF en 7 jours, indépendamment du grade de départ était associée à une excellente survie globale (88% minimum). La mortalité à 3 mois des patients atteints d'ACLF était prévisible en fonction de leur schéma d'évolution défini par le changement entre leur grade initial et final d'ACLF. 44 patients cirrhotiques de notre cohorte (22%) étaient transplantés après avoir été hospitalisés dans notre unité de SIG pour « ACLF » sur les 198 patients inclus. Par ailleurs, à l'entrée, aucun score pronostic de gravité de la cirrhose n'était supérieur à un autre avec une AUC à environ 0,70. Ces scores étaient tous meilleurs lorsqu'ils étaient évalués à J7, avec une supériorité pour les scores SOFA, CLIF-OF et CLIF-C-ACLF (AUC 0,85). Le seuil du score CLIF-C-ACLF à J7 dit « critique » associé à une mortalité certaine des patients à 3 mois était de 70. Enfin, l'identification du facteur déclenchant (sepsis, hémorragie) n'améliorait pas les performances diagnostiques de notre score ACLF ni à J1 ni à J7.

Conclusion : L'ACLF est un syndrome dynamique dont l'évaluation pronostique par le score ACLF est meilleure après quelques jours d'hospitalisation par rapport à l'entrée du patient. Plusieurs schémas d'évolution de l'ACLF sont possibles, dont les pronostics sont différents.

ABSTRACT

Background: Decompensation of cirrhosis in the form of "ACLF" is more complex than acute decompensation (AD), and has a worse prognosis because it's associated with organ failure. The aim of this study is to evaluate how the management of ACLF can be improved through good prognostic scores evaluated at baseline and reassessed at D3-D7 in severe cirrhotic patients hospitalized in an intensive care unit.

Material and method: From November 2015 to May 2018, 202 cirrhotic patients hospitalized in the Gastro-Enterological intensive care unit of the Lille University Hospital were included prospectively. Clinico-biological data were collected for these patients at entry and after a few days of hospitalization in order to calculate cirrhosis prognostic scores at D1 and D7 including the « ACLF score ».

Results: The prognostic values of the ACLF score were better at D7 compared to the entry. The ACLF grades at D1 and D7 were correlated to each other. The worsening of ACLF grade between D1 and D7 in 23% of patients was associated with high mortality at 3 months; in contrast, more than half of the cohort (59%) had an improvement or resolution of « ACLF syndrome » in 7 days and had a better survival at 3 months. The decrease of only one grade of ACLF in 7 days, regardless of the initial grade, was associated with excellent overall survival (88%). The 3-month mortality of patients with ACLF was predictable according to their pattern of progression defined by the change between their initial and final grade of ACLF. 44 cirrhotic patients in our cohort (22%) were transplanted after a hospitalization in our unit for "ACLF" out of 198 patients included. Furthermore, at entry, none of the cirrhosis prognostic score was higher than another with an AUC of about 0.70. These scores were all better when evaluated at D7, with superiority for the « SOFA », « CLIF-OF » and « CLIF-C-ACLF » scores (AUC 0.85). The critical threshold of the « CLIF-C-ACLF » score at D7, associated with systematic patient mortality at 3 months, was 70. Finally, the identification of the trigger factor (sepsis, bleeding) didn't improve the diagnostic performance of our « ACLF score » at either D1 or D7.

Conclusion: ACLF is a dynamic syndrome whose prognostic assessment by the « ACLF score » is better after a few days of hospitalization than at the patient's entry. Several patterns of evolution of the ACLF are possible, with different prognoses.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
MATERIELS ET METHODE	11
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
A. OBJECTIF PRINCIPAL.....	11
B. OBJECTIFS SECONDAIRES	11
II. TYPE DE L'ETUDE	11
III. METHODOLOGIE	12
IV. POPULATION ETUDIEE	13
A. CRITERES D'INCLUSION	13
B. CRITERES D'EXCLUSION	14
V. ANALYSE STATISTIQUE	14
RESULTATS	15
I. EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DU SCORE ACLF A J1 PUIS A J3-J7 ET SCHEMAS D'EVOLUTION DE L'ACLF	15
A. A L'ENTREE D'HOSPITALISATION (J1).....	15
1. <i>Caractéristiques des patients à l'entrée (J1)</i>	15
2. <i>Courbes de survie en fonction du stade ACLF à J1</i>	17
B. REEVALUATION 3 A 7 JOURS APRES LE DEBUT DE L'HOSPITALISATION (J7).....	19
1. <i>Caractéristiques des patients à J7</i>	19
2. <i>Courbes de survie en fonction du stade ACLF à J7</i>	21
C. SCHEMAS D'EVOLUTION DES STADES ACLF ENTRE J1 ET J7.....	23
1. <i>Comparaison des caractéristiques initiales (J1) des patients en fonction du stade ACLF à J7</i>	23
2. <i>Schémas d'évolution</i>	25
II. COMPARAISON DES PERFORMANCES DES AUTRES SCORES PRONOSTICS DE GRAVITE A J1 ET A J7, ET RECHERCHE DE SEUIL « CRITIQUE »	26
A. EVALUATION DES SCORES A J1	26
1. <i>Courbes ROC à J1</i>	26
B. EVALUATION DES SCORES A J7	27
1. <i>Courbes ROC à J7</i>	27
2. <i>Analyse de sensibilité à J7</i>	28
C. DIFFERENCE DES SCORES ENTRE J1 ET J7	30
1. <i>Différences des scores J1-J7 et état mort ou vivant à 3 mois</i>	30
2. <i>Courbes ROC de la différence des scores J1-J7</i>	33
3. <i>Comparaison des courbes ROC à différents temps de la prise en charge (J1, J7, diffJ1-J7)</i>	33

D.	SEUILS « CRITIQUES » ET FUTILITE DES SOINS	34
1.	<i>Les scores SOFA et CLIF-C-ACLF</i>	34
2.	<i>Seuil « critique » du score CLIF-C-ACLF à J7</i>	35
III.	FACTEUR DECOMPENSANT ET SCORE ACLF	35
A.	EVALUATION DU SCORE ACLF A J1 EN FONCTION DU FACTEUR DECOMPENSANT	35
1.	<i>Patients septiques</i>	36
2.	<i>Patients hémorragiques</i>	36
B.	EVALUATION DU SCORE ACLF A J7 EN FONCTION DU FACTEUR DECOMPENSANT	38
C.	SURVIE A 3 MOIS EN FONCTION DU FACTEUR DECOMPENSANT	38
1.	<i>Survie globale à 3 mois</i>	38
2.	<i>Survie sans TH à 3 mois</i>	39
	DISCUSSION	40
	CONCLUSION	50
	ANNEXES	51
	REFERENCES BIBIOGRAPHIQUES	53

INTRODUCTION

A l'échelle de l'épidémiologie mondiale, les maladies chroniques hépatiques représentent une des principales causes de mortalité et de morbidité (1). Les études et les projections de santé publique estiment le chiffre à 844 millions de personnes atteintes de maladies chroniques hépatiques. Leur morbidité ne cesse de progresser depuis les années 1980, et la mortalité annuelle globale est estimée aujourd'hui à environ 2 millions de décès. La cirrhose représente la 14ème cause de décès dans le monde (1,03 millions de décès par an) et la 4ème en Europe (170 000 décès par an) (2). Les étiologies principales sont la consommation d'alcool, l'infection chronique par les virus des hépatites (VHB et VHC), le syndrome métabolique (stéato-hépatite non alcoolique), l'hémochromatose et les hépatopathies auto immunes.

La décompensation de la cirrhose conduit à l'hospitalisation des malades et on différencie depuis peu deux types de décompensation de la cirrhose. La première nommée « AD » pour « Acute Decompensation » de bon pronostic à court terme ; et la seconde connue sous le terme d'« ACLF » pour « Acute on-Chronic Liver Failure », plus complexe, et de plus mauvais pronostic car associée à des défaillances d'organes. (3)(4)

En 2011, une étude européenne, multicentrique, observationnelle, prospective, appelée « CANONIC » a été conduite dans le but d'établir les critères diagnostics de l'ACLF (5)(6).

En 2013, les résultats de cette étude ont été publiés afin d'établir les critères diagnostiques permettant de différencier la Décompensation Aigüe (DA) de l'ACLF, concept plus récent.

La définition de la Décompensation Aigüe (DA) selon les critères du CLIF-SOFA de l'étude CANONIC était la suivante :

- Absence de défaillance d'organe extra-hépatique
- Défaillance d'organe extra-hépatique unique sans défaillance rénale associée (créatininémie <133 µmol/L ou 15 mg/l) ni neurologique
- Défaillance neurologique isolée sans défaillance rénale associée comme définie précédemment.

A l'inverse, les patients avec « ACLF » étaient classés en plusieurs grades de sévérité croissante : absence d'ACLF ou « ACLF 0 », ACLF de grade 1, 2, et 3 comme présentés dans le Tableau1 en annexe.

En l'absence d'autre thérapeutique disponible à ce jour, la transplantation hépatique (TH) est le seul traitement curatif de la cirrhose décompensée et notamment de l'ACLF.

Dans l'étude de Artru (7), il a été mis en évidence que la survie à un an des patients transplantés au stade ACLF de grade 3 était supérieure (84%) à celle des témoins non transplantés (8%) de façon significative. De la même manière, la survie n'était pas statistiquement différente entre les patients transplantés ou non dans les autres groupes d'ACLF : 90% de survie à un an avec ou sans TH en cas d'absence d'ACLF, 82,3% en cas d'ACLF 1 et 86,2% en cas d'ACLF 2.

Par ailleurs, la mortalité des patients cirrhotiques en réanimation ou en unité de soins intensifs reste élevée. L'utilité ou au contraire la futilité de l'admission de ces patients cirrhotiques graves présentant une ACLF en réanimation reste encore débattue.

Il est ainsi indispensable d'obtenir des données factuelles concernant la prise en charge de ces patients.

Il a été mis en évidence que l'utilisation de scores et de classifications à l'admission et après 3 à 7 jours de prise en charge dans l'ACLF pourrait permettre non seulement d'améliorer la prédiction de la mortalité, mais aussi d'identifier les patients à orienter vers un projet de transplantation hépatique.

Nous allons, dans ce travail, évaluer comment améliorer la prise en charge de l'ACLF par une bonne évaluation pronostique au moyen de scores évalués à l'entrée et réévalués à J3-J7, chez des patients cirrhotiques graves hospitalisés dans une structure de soins intensifs.

MATERIELS ET METHODE

I. Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances diagnostiques du score ACLF à l'entrée des patients cirrhotiques en unité de soins intensifs puis 3 à 7 jours après le début de l'hospitalisation afin d'établir différents schémas d'évolution de l'ACLF.

B. Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire était de comparer les performances des différents autres scores pronostics de gravité en cas d'ACLF à l'entrée et à J3/J7 ; et, pour le meilleur d'entre eux, d'établir le seuil dit « critique » au-delà duquel la poursuite des soins doit être remise en cause en raison d'une très forte mortalité.

Enfin, nous nous sommes intéressés au facteur décompensant la cirrhose et responsable de l'ACLF. L'identification du facteur décompensant (sepsis, hémorragie) permet-elle d'améliorer les performances pronostics du score ACLF ?

II. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, monocentrique, réalisée au CHRU de Lille entre novembre 2015 et Mai 2018, au sein du service de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques.

III. Méthodologie

Tous les patients cirrhotiques hospitalisés au sein de l'unité de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques étaient notifiés sur un registre de façon prospective par les médecins du service/Hépatogastro-entérologues juniors de novembre 2015 à Mai 2018. 202 patients cirrhotiques ont été inclus dans l'étude.

De façon rétrospective, les dossiers informatiques et papiers des 202 patients étaient alors étudiés afin d'obtenir de multiples données telles que : l'âge, le sexe, l'étiologie de la cirrhose, la date du diagnostic de cirrhose, les antécédents d'hospitalisation dans une unité de réanimation ou de soins intensifs, le score de CP et le score de MELD 6 mois et 3 mois avant l'hospitalisation, les antécédents, le motif d'admission, le facteur décompensant la cirrhose à savoir hémorragie ou sepsis.

Par la suite, de multiples variables cliniques et biologiques étaient collectées à l'entrée du patient, que l'on nommera le « J1 » : la nécessité et la posologie de la noradrénaline, la nécessité d'une intubation oro-trachéale ou d'une ventilation non invasive, le score de Glasgow, le stade de l'encéphalopathie hépatique selon West-Haven, la nécessité d'une épuration extra-rénale, la présence d'une ascite et son degré de gravité, le taux de bilirubinémie, le TP, l'INR, la créatininémie, le taux de leucocytes, le taux de lactate, de bicarbonate et l'albuminémie.

Puis, à l'aide de ces données, il était calculé différents scores pour chaque patient inclus à J1 :

- Le score de CP(Tableau 2 en annexe).
- Le score MELDcalculé par une transformation logarithmique à partir de trois valeurs biologiques : la bilirubinémie totale, la créatininémie et l'INR.
- Le score SOFA(Tableau 3 en annexe).

- Le Score CLIF-OF total (ou CLIF-C-OF total) correspondant à la somme des sous-scores CLIF-OF de différents systèmes à savoir : hémodynamique, respiratoire, neurologique, hépatique, hématologique, et rénal(Tableau 4 en annexe).Ce score permettait de classer le patient en un grade de la « Classification ACLF » : 0, 1, 2 ou 3.
- Le score CLIF-C-ACLF pour « CLIF-Consortium-ACLF » qui combine le score CLIF-OF total , le taux de leucocytes et l'âge (8).

Par la suite, les mêmes données clinico-biologiques étaient collectées entre le troisième et le septième jour d'hospitalisation, le plus tard possible après l'entrée du patient, soit au maximum au septième jour. Les scores, nommés dans ce cas, « scores à J7 » étaient recalculés pour chaque patient inclus.

Pour les 12 patients décédés avant le troisième jour d'hospitalisation, aucune donnée n'était disponible entre J3 et J7, raison pour laquelle seuls les scores à l'entrée du patient (J1) sont disponibles pour ces malades.

Pour tous les patients inclus, les variables étaient analysées à l'entrée (J1) et entre J3 et J7 (J7).

IV. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Ont été inclus prospectivement entre novembre 2015 et Mai 2018, tous les patients cirrhotiques hospitalisés dans le service de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques du CHRU de LILLE.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'analyse 4 patients qui avaient déjà été transplantés avant leur entrée dans le service de Soins Intensifs, et qui n'étaient de ce fait plus considérés comme cirrhotiques.

V. Analyse statistique

Les variables quantitatives/continues ont été exprimées par des moyennes (avec leur déviation standard) ou alors par des médianes.

Les variables catégoriques ont été exprimées en fréquence et pourcentage.

Les caractéristiques des patients à J1 et à J7 ont été comparées en utilisant les tests d'analyse de variance, de Kruskal-Wallis en cas de distribution non normale des variables et par le test du Chi 2.

Les courbes de survie à J1 et à J7 ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log Rank. Les survies ont été exprimées en pourcentages avec SE (Standard Error).

Les performances diagnostiques des scores pronostics ont été évaluées par l'Aire sous la Courbe (ROC = Receiver Operating characteristics Curves) de chaque score, et comparées par le test décrit par Zhou. Il est habituel de dire qu'une AUC entre 0,7 et 0,79 est correcte, qu'une aire entre 0,8 et 0,89 est bonne, et qu'une aire au-dessus de 0,9 est excellente.

Les patients transplantés ont été considérés comme exclus vivant à la date de la transplantation.

Pour des valeurs de $p < 0,05$, les différences étaient considérées comme statistiquement significatives.

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel NCSS version 9.

RESULTATS

I. Evaluation des performances diagnostiques du score ACLF à J1 puis à J3-J7 et schémas d'évolution de l'ACLF

A. A l'entrée d'hospitalisation (J1)

1. Caractéristiques des patients à l'entrée (J1)

Les différentes caractéristiques clinico-biologiques de la cohorte à J1 sont présentées ci-dessous (Tableau 1).

Brièvement, la principale étiologie de la cirrhose était la consommation excessive d'alcool (71,8%) suivie de la forme mixte (NASH + Alcool) (10,9%), puis de la NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) seule (7,4%).

Les patients étaient hospitalisés dans l'unité ou transférés d'une unité conventionnelle dans notre unité pour une hémorragie digestive dans 27,7% des cas, pour un sepsis dans 16,8% des cas et pour une insuffisance hépato-cellulaire sévère (pouvant d'ailleurs être la conséquence d'un sepsis ou d'une hémorragie) dans 21,8% des cas.

Enfin, à l'entrée, quasiment la moitié de la cohorte (47,5%) (malgré la présence d'une défaillance d'organe) ne présentait pas les critères de la classification « ACLF » et était donc qualifiée d'« ACLF 0 » ou « no ACLF ». 12,4% des patients étaient classés en « ACLF 1 », 19,3% en « ACLF 2 » et 20,8% en « ACLF 3 ».

Tableau 1

Caractéristiques cliniques J1

Sexe féminin, n (%)		62/198 (31,3)
Age, y, mean +/-SD		54,84 +/- 11,57 [16-81]
Hospitalisation dans les 6 derniers mois, n (%)		
	oui	21 (10,4)
	non	181 (89,6)
Etiologie cirrhose, n (%)		
	Alcool	145 (71,8)
	NASH	15 (7,4)
	Mixte	22 (10,9)
	Autre	20 (10,1)
Atcd, n (%)		
	Diabétique	64 (31,7)
	Cardiopathie	15 (7,4)
	BPCO	17 (8,4)
	IRC	5 (2,5)
	HTA	59 (29,2)
Motif d'hospitalisation, n (%)		
	Sepsis	34 (16,8)
	EH	24 (11,9)
	IR	30 (14,9)
	HD	56 (27,7)
	Iresp	14 (6,9)
	IHC	44 (21,8)
Utilisation NA, n (%)		25 (12,6)
Posologie NA, mean +/-SD		2,95 +/- 3,26 [0-12]
IOT/VNI, n (%)		
	oui	28 (13,9)
	non	174 (86,1)
Glasgow, mean +/-SD		13,19 +/- 3,65 [3-15]
Stade EH, n (%)		
	0	110 (54,4)
	1	9 (4,5)
	2	26 (12,9)
	3	35 (17,3)
	4	22 (10,9)
EER, n (%)		
	Oui	14 (7,0)
	non	188 (93,1)
Ascite, n (%)		
	absence	83 (41,1)
	modérée	50 (24,8)
	tendue	69 (34,1)

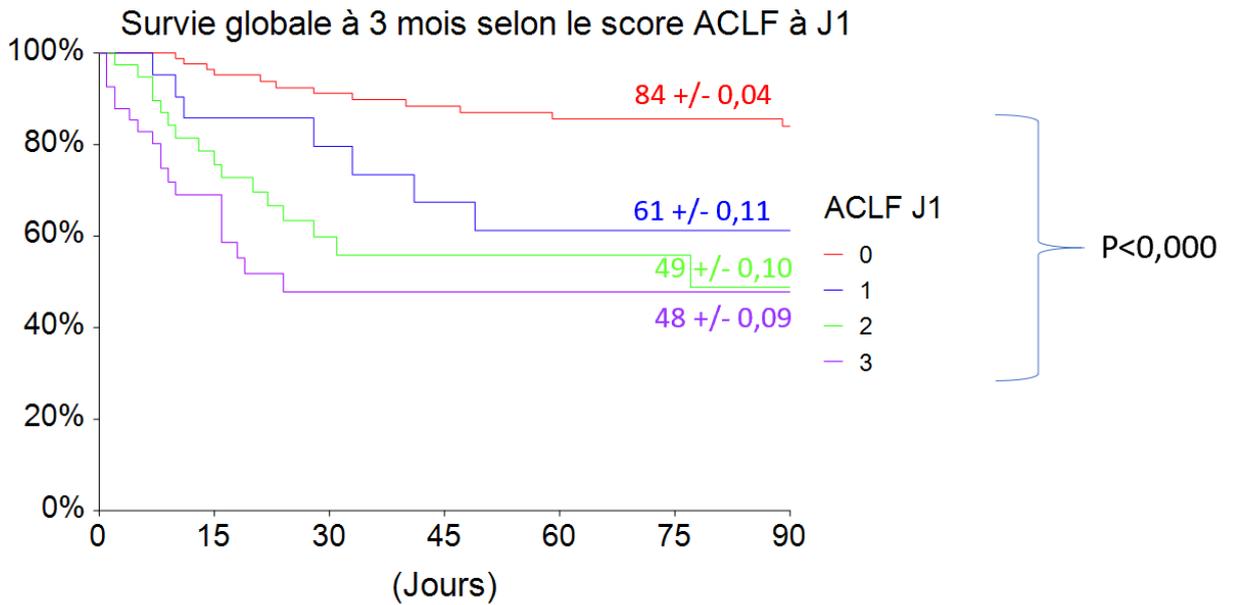
Caractéristiques biologiques J1

Meld 6 mois précédents, mean +/-SD (n=146)	7,79 +/- 4,82 [6-31]
CP 6 mois précédents, mean +/-SD (n=149)	5,75 +/- 1,75 [5-12]
Meld 3 mois précédents, mean +/-SD (n=146)	8,83 +/- 6,53 [6-40]
CP 3 mois précédents, mean +/-SD (n=149)	6,02 +/- 1,96 [5-13]
Bilirubinémie (mg/l), mean +/-SD	98,78 +/- 105,36 [3-433]
TP (%), mean +/-SD	45,04 +/- 19,34 [10-99]
INR, mean +/-SD	2,07 (+/- 1,26) [1-10,8]
Créatininémie (mg/dl), mean +/-SD	15,16 (+/6 12,21) [3,6-78]
Taux leucocytes (/mm ³), mean +/-SD	11 261 (+/- 7192) [489-44880]
Lactate (mg/L), mean +/-SD	247,0 (+/- 273,9) [1-2164]
Bicar (mmol/L), mean +/-SD	20,09 (+/- 5,37) [1-32]
Albuminémie (g/l), mean +/-SD	28,37 (+/- 5,81) [13-48]
CLIF, mean +/-SD	9,58 (+/-2,84) [6-18]
ACLF, n (%)	
	0 96 (47,5)
	1 25 (12,4)
	2 39 (19,3)
	3 42 (20,8)
CLIF C ACLF, mean +/-SD	47,55 (+/- 11,26) [16,08-78,77]
SOFA, mean +/-SD	6,60 (+/- 4,012) [0-19]
MELD, mean +/-SD	30,17 (+/-11,02) [8,77-61,17]
CP, mean +/-SD	10,32 (+/-2,32) [5-15]

2. Courbes de survie en fonction du stade ACLF à J1

a) Survie globale à 3 mois

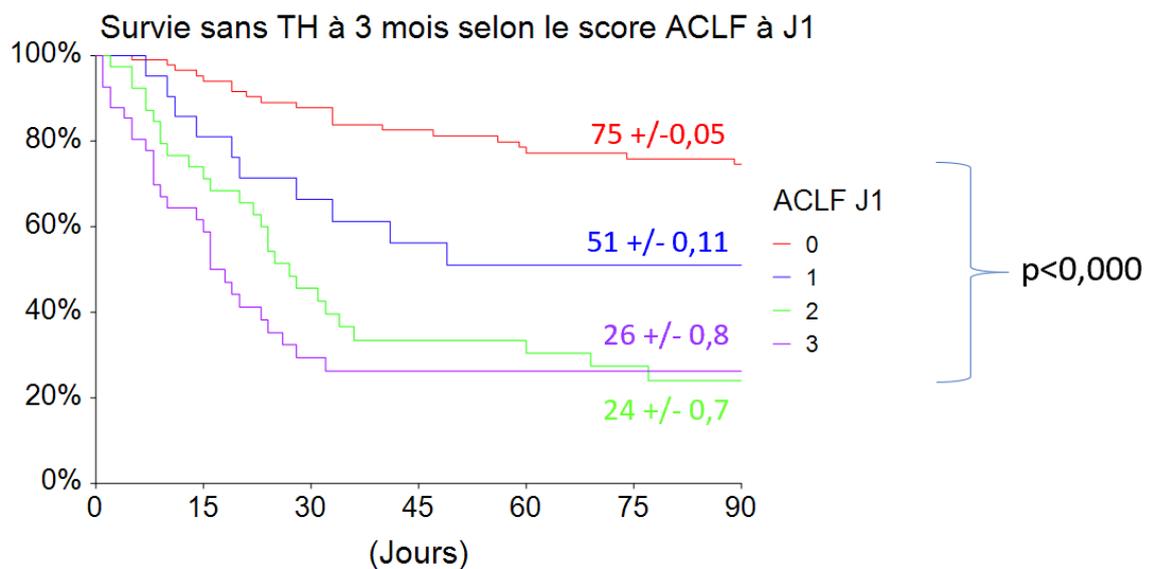
L'évaluation du score ACLF des patients à l'entrée aux SIG (J1) permet de distinguer 4 groupes en fonction du nombre de défaillance d'organe : ACLF 0, 1, 2 ou 3.



La survie globale à 3 mois du groupe ACLF 0 était significativement supérieure à celle des autres groupes, vs ACLF 1 ($p=0,0217$), vs ACLF 2 ($p<0,0000$), et vs ACLF 3 ($p<0,0000$).

La comparaison de la survie globale à 3 mois des autres groupes ACLF 1, ACLF 2 et ACLF 3 les uns avec les autres est non significative dans toutes les situations.

b) Survie à 3 mois sans TH



De la même manière, la comparaison des différents groupes les uns avec les autres nous montre que le groupe ACLF 0 a une meilleure survie sans transplantation à 3 mois de façon significative par rapport aux autres groupes et notamment par rapport à l'ACLF 1 ($p=0,0176$), à l'ACLF 2 ($p<0,0000$) et à l'ACLF 3 ($p<0,0000$).

Par ailleurs, la comparaison de la survie sans transplantation à 3 mois des patients des groupes ACLF 1 et ACLF 3 est significative également ($p=0,0182$).

B. Réévaluation 3 à 7 jours après le début de l'hospitalisation (J7)

1. Caractéristiques des patients à J7

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients à J7 sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2

Caractéristiques cliniques J7

NA, n (%)		32 (17,2%)
Posologie NA, mean +/-SD		2,37 +/-1,56 [0,5-5]
IOT/VNI, n (%)		
	oui	39 (21,1)
	non	146 (78,9)
Glasgow, mean +/-SD		12,38 +/-4,57 [3-15]
Stade EH, n (%)		
	0	100 (53,8)
	1	15 (8,1)
	2	18 (9,7)
	3	17 (9,2)
	4	36 (19,4)
EER, n (%)		
	Oui	28 (15,1)
	non	158 (85, 0)
Ascite, n (%)		
	absence	82 (44,1)
	modérée	40 (21, 6)
	tendue	64 (34,5)

Caractéristiques biologiques J7

Bilirubinémie (mg/l), mean +/-SD		104, 77 +/- 112, 04 [3-501]
TP (%), mean +/-SD		45,41 +/- 19,22 [10,93]
INR, mean +/-SD		2,04 +/- 1,28 [1-12]
Créatininémie (mg/dl), mean +/-SD		13,36 +/- 11,26 [4-86]
Taux leucocytes (/mm3), mean +/-SD		10476 +/- 8506 [510-58320]
Lactate (mg/L), mean +/-SD		187,27 +/- 234,33 [9,56-2124]
Bicar (mmol/L), mean +/- SD		22,67 +/- 6,24 [7-80]
Albuminémie (g/l), mean +/-SD		27, 88 +/- 5,31 [13-46]
CLIF, mean +/-SD		9,61 +/- 3,89 [0-18]
ACLF, n (%)		
	0	90 (48,4)
	1	19 (10,2)
	2	29 (15,6)
	3	48 (25,9)
CLIF C ACLF, mean +/- SD		47,99 +/- 14,08 [8,02-83,7]
SOFA, mean +/-SD		7,19 +/- 5,07 [0-23]
MELD, mean +/-SD		28,65 +/- 11,21 [7,06-70,30]
CP, mean +/-SD		8,96 +/- 2,58 [5-14]

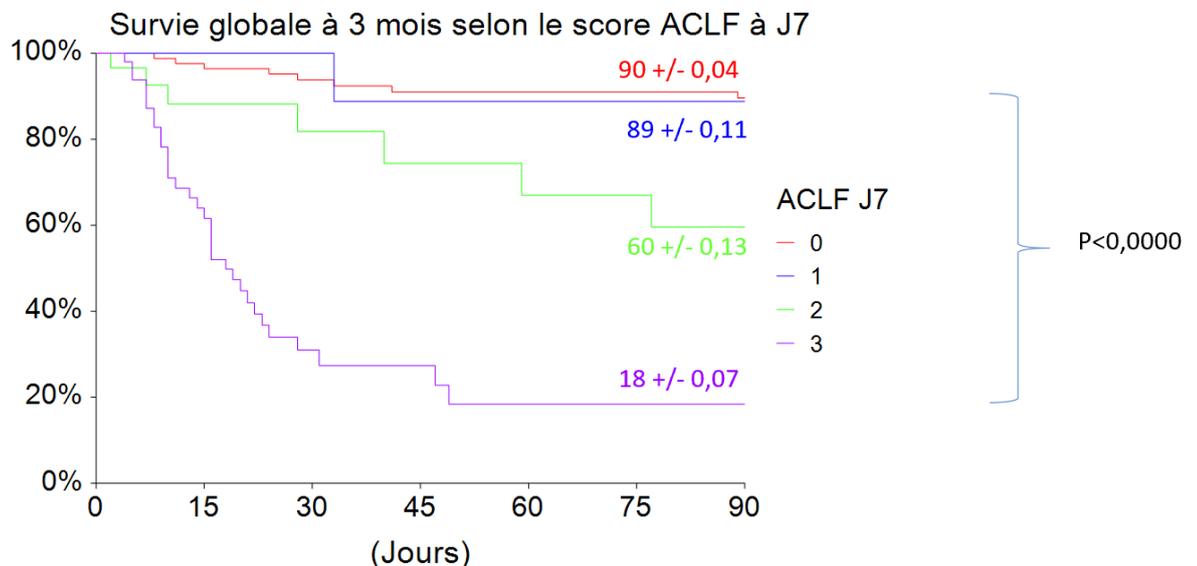
Brièvement, le CLIF-C-ACLF et le score SOFA sont restés stables entre le J1 et le J7. Le MELD et le CP ont diminué en passant respectivement de 30 à 29, et de C 10 à B9.

A J7, le pourcentage de patients « ACLF 0 » est passé de 47,5 à 48,4% et le pourcentage de patients en « ACLF 3 » est passé de 20,8 à 25,9%. A l'inverse, la proportion de patients en ACLF de grade 1 et 2 a diminué, de 12,4 à 10,2% pour les « ACLF 1 », et de 19,3 à 15,6% pour les « ACLF 2 ».

2. Courbes de survie en fonction du stade ACLF à J7

a) Survie globale à 3 mois

La réévaluation du score ACLF des patients à J7 permet de distinguer de la même façon 4 groupes en fonction du nombre de leurs défaillances d'organes : ACLF 0, 1, 2 ou 3.

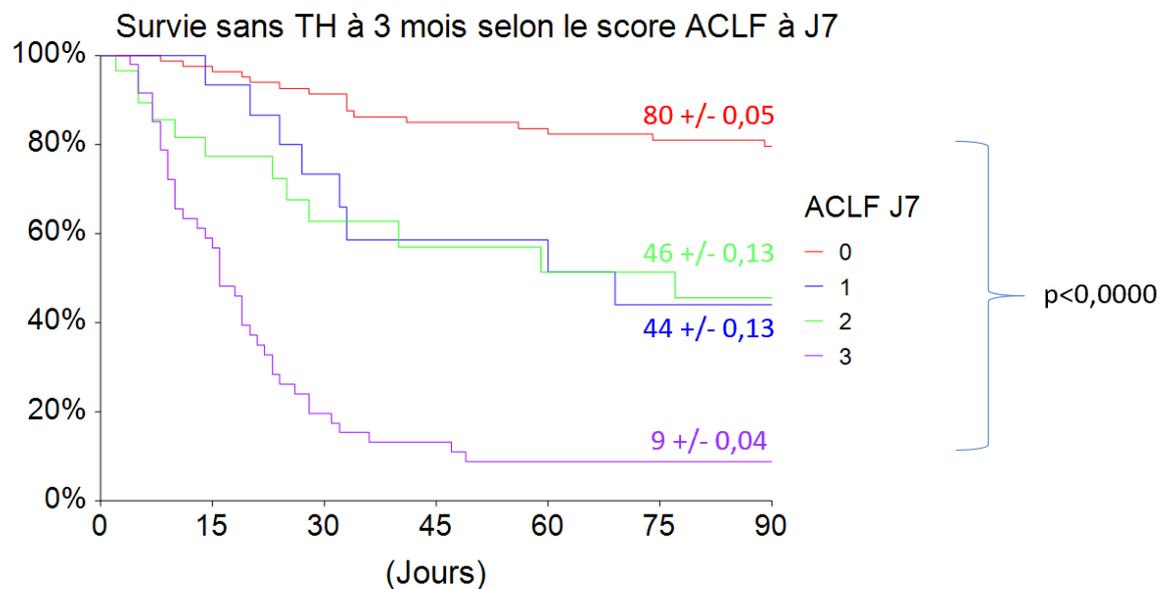


La comparaison des différents groupes les uns avec les autres à J7 nous montre, de la même manière, que le groupe ACLF 0 a une meilleure survie globale à 3 mois de façon significative par rapport aux autres groupes et notamment par rapport à

l'ACLF 2 ($p = 0,0020$) et à l'ACLF 3 ($p < 0,0000$) mais non par rapport à l'ACLF 1 ($p = 0,8599$).

Par ailleurs, à J7, la comparaison de la survie globale à 3 mois des patients des groupes ACLF 1 et ACLF 3 est significative ($p = 0,0000$). Il en est de même pour la comparaison des groupes ACLF 2 et 3 ensemble ($p = 0,0006$).

b) Survie sans TH à 3 mois



A J7, la comparaison de la survie sans TH à 3 mois des différents groupes d'ACLF les uns avec les autres est statistiquement significative ($p < 0,05$) dans toutes les situations hormis lorsque l'on compare les groupes ACLF 1 et 2 entre eux ($p = 0,7413$).

A noter que les survies, globales ou sans TH, sont meilleures avec le score ACLF évalué à J7 plutôt qu'à J1 pour les groupes ACLF 0, 1 et 2. A l'inverse, pour les patients ACLF de grade 3, la survie sans TH avec le score à J1 (18%) est meilleure qu'à J7 (9%).

C. Schémas d'évolution des stades ACLF entre J1 et J7

1. Comparaison des caractéristiques initiales (J1) des patients en fonction du stade ACLF à J7

Nous avons comparé, en univarié, les caractéristiques clinico-biologiques des patients à l'entrée (J1) en fonction de leur stade ACLF à J7. Ces résultats apparaissent dans le Tableau 3.

Tableau 3

	Stade Final ACLF				Valeur p
	ACLF 0	ACLF 1	ACLF 2	ACLF 3	
Caractéristiques initiales à J1					
Sexe, féminin, n (%)	31(34)	3(16)	9(31)	16(33)	0,46
Age, y, mean +/-SD	57,1+/-11,2	58,0+/-9,9	54,4+/-9,5	50,5+/-12,7	0,004
Hospitalisation dans les 6 derniers mois, n (%)					0,85
oui	11(12)	1(5)	3(10)	5(10)	
non	79(88)	18(95)	26(90)	43(90)	
Etiologie cirrhose, n (%)					0,9
alcool	61(68)	12(63)	24(83)	36(75)	
Nash	8(8)	1(5)	1(3)	3(6)	
Mixte	11(12)	4(21)	3(10)	3(6)	
autre	10(11)	2(11)	1(3)	6(13)	
Atcd, n (%)					
Diabete	36(40)	6(32)	8(28)	8(17)	0,04
Cardiopathie	6(7)	3(16)	3(10)	2(4)	0,38
BPCO	9(10)	2(11)	3(10)	2(4)	0,65
IRC	1(1)	1(5)	2(7)	1(2)	0,34
HTA	32(36)	5(26)	7(24)	9(19)	0,19
Motif hospitalisation, n (%)					0,004
Sepsis	16(18)	5(26)	3(10)	5(10)	
EH	9(10)	4(21)	2(7)	8(17)	
IR	8(9)	3(16)	6(21)	9(19)	
HD	39(43)	3(16)	4(14)	8(17)	
DRA	7(8)	0(0)	2(7)	5(10)	
IHC	11(12)	4(21)	12(41)	13(27)	
Facteur déclenchant, n (%)					0,1
Sepsis	43(48)	12(63)	20(69)	31(65)	
Hémorragie	47(52)	7(37)	9(31)	17(35)	
Posologie NA, mean +/-SD	2,5+/-3,6	6,3+/-8,1	2,6+/-1,7	2,8+/-3,6	0,56
IOT/VNI, n (%)					0,008
oui	5(6)	6(23)	3(10)	8(17)	
non	85(94)	13(68)	26(90)	40(83)	

Glasgow, mean +/-SD		14,1+/-2,5	12,1+/-4,9	13,4+/-3,7	12,6+/-4,0	0,02
Stade EH, n (%)						0,009
	0	65(72)	8(42)	12(41)	19(40)	
	1	1(1)	2(11)	2(7)	3(6)	
	2	10(11)	1(5)	6(21)	8(17)	
	3	11(12)	4(21)	6(21)	12(25)	
	4	3(3)	4(21)	3(10)	6(13)	
EER, n (%)						0,038
	oui	1(1)	2(11)	3(10)	6(12)	
	non	89(99)	17(89)	26(90)	42(88)	
Ascite, n (%)						0,034
	absence	45(50)	4(21)	7(24)	21(44)	
	modérée	19(1)	7(37)	13(45)	9(19)	
	tendue	26(29)	8(12)	9(31)	18(38)	
MELD 6 mois précédents, mean +/-SD		7,7+/-4,6	7,6+/-4,1	6,7+/-1,5	8,4+/-6,3	0,96
CP 6 mois précédents, mean +/-SD		5,8+/-1,8	5,5+/-1,7	5,3+/-0,7	5,9+/-2,0	0,71
MELD 3 mois précédents, mean +/-SD		8,9+/-6,5	9,9+/-8,8	7,5+/-2,7	8,6+/-6,9	0,79
CP 3 mois précédents, mean +/-SD		6,1+/-2,0	5,9+/-2,2	5,7+/-1,3	6,1+/-2,1	0,89
Bilirubinémie (mg/l), mean +/-SD		47,0+/-55,4	80,1+/-100,1	132,3+/-106,3	176,8+/-120,1	0
TP (%), mean +/-SD		53,6+/-15,4	43,7+/-22,4	38,9+/-20,8	34,4+/-15,8	0
INR, mean +/-SD		1,6+/-0,4	2,1+/-1,2	2,5+/-1,7	2,5+/-1,5	0
Créatininémie (mg/dl), mean +/-SD		10,2+/-4,7	22,2+/-12,1	19,9+/-16,8	18,7+/-15,6	0
Taux leucocytes (/mm3), mean +/-SD		9563+/-5753	10308+/-5824	12046+/-7997	14689+/-8655	0
Lactate (mg/l), mean +/-SD		221+/-296	257+/-224	225+/-180	269+/-274	0,51
Bicar (mmol/l), mean +/-SD		21,2+/-4,8	19,4+/-7,3	21,1+/-5,2	18,3+/-4,9	0,014
Albuminémie (g/l), mean +/-SD		28,7+/-5,2	27,1+/-6,6	29,0+/-5,3	28,0+/-7,1	0,67
CLIF Total, mean +/-SD		7,8+/-1,8	10,3+/-2,0	10,7+/-2,6	11,2+/-2,3	0
ACLF J1, n (%)						0
	0	73(81)	1(5)	8(28)	8(17)	
	1	8(9)	5(26)	5(17)	5(10)	
	2	6(7)	8(42)	9(31)	16(33)	
	3	3(3)	5(26)	7(24)	19(40)	
CLIF C ACLF J1, mean +/-SD		41,7+/-8,1	50,6+/-9,1	51,6+/-10,5	53,0+/-9,5	0
SOFA J1, mean +/-SD		4,6+/-2,9	8,0+/-3,7	7,4+/-4,0	8,4+/-3,4	0
MELD J1, mean +/-SD		23,1+/-7,1	34,0+/-8,3	35,8+/-10,5	37,4+/-9,8	0
CP J1, mean +/-SD		9,1+/-2,2	10,9+/-2,2	11,1+/-1,7	11,5+/-1,6	0

De façon statistiquement significative, en univarié, de multiples caractéristiques clinico-biologiques des patients à J1 étaient associées au grade ACLF à J7 : le motif d'hospitalisation, la nécessité d'une intubation oro-trachéale ou d'une ventilation non invasive, le score de Glasgow, le stade de l'EH (encéphalopathie hépatique), la nécessité d'une EER (Epuration extra-rénale), la gravité de l'ascite, la créatininémie, et le taux de bicarbonates sanguins.

2. Schémas d'évolution

44 sur 198 patients inclus (22%) ont été transplantés après avoir été hospitalisés pour « ACLF » dans notre unité.

Seize trajectoires différentes d'ACLF sont possibles puisque le patient peut être identifié dans 4 grades différents à l'entrée et à J7.

Nous avons donc simplifié ces trajectoires en 4 différents schémas d'évolution de l'ACLF au cours de la première semaine : la résolution et l'amélioration (cases vertes dans le Tableau 4), la stabilisation, et enfin l'aggravation (cases rouges dans le Tableau 4). La résolution a été définie par le fait de se retrouver à J7 en ACLF 0 quel que soit le stade ACLF à J1. L'amélioration a été définie par le fait d'avoir un stade ACLF à J7 inférieur au stade à J1. La stabilisation était définie par l'absence de changement du grade ACLF entre le J1 et le J7 (hormis les ACLF 0 qui restent 0). L'aggravation était définie par le fait d'avoir un stade ACLF à J7 supérieur au stade ACLF à J1. Ces schémas d'évolution sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Schémas d'évolution de l'ACLF

		Stade final (J7)			
		ACLF 0 (n=90)	ACLF 1 (n=19)	ACLF 2 (n=29)	ACLF 3 (n=48)
Stade initial (J1)					
ACLF 0 (n=90)					
	Prévalence n, (%)	73 (81)	1 (1)	8 (9)	8 (9)
	Taux de survie globale à 3 mois (%)	92	100	50	0
	Taux de survie sans TH à 3 mois (%)	82	100	44	0
ACLF 1 (n=23)					
	Prévalence n, (%)	8 (35)	5 (22)	5 (22)	5 (22)
	Taux de survie globale à 3 mois (%)	88	50	75	0
	Taux de survie sans TH à 3 mois (%)	88	25	75	0
ACLF 2 (n=39)					
	Prévalence n, (%)	6 (15)	8 (21)	9 (23)	16 (41)
	Taux de survie globale à 3 mois (%)	80	100	29	22
	Taux de survie sans TH à 3 mois (%)	60	29	19	13
ACLF 3 (n=34)					
	Prévalence n, (%)	3 (9)	5 (15)	7 (21)	19 (56)
	Taux de survie globale à 3 mois (%)	67	100	100	29
	Taux de survie sans TH à 3 mois (%)	33	100	67	6

La majorité des 90 patients ACLF 0 à l'entrée sont, comme attendu, restés ACLF 0 à J7 (81%). Parmi les 23 patients ACLF 1 initial, le schéma le plus fréquent était la résolution de l'ACLF (35%). A l'inverse, parmi les 39 patients ACLF 2 initial, le schéma le plus fréquent était l'aggravation de l'ACLF en ACLF 3 (41%). Enfin, la plupart des patients ACLF 3 à l'entrée ne se sont pas améliorés et sont restés ACLF 3 à J7 (56%).

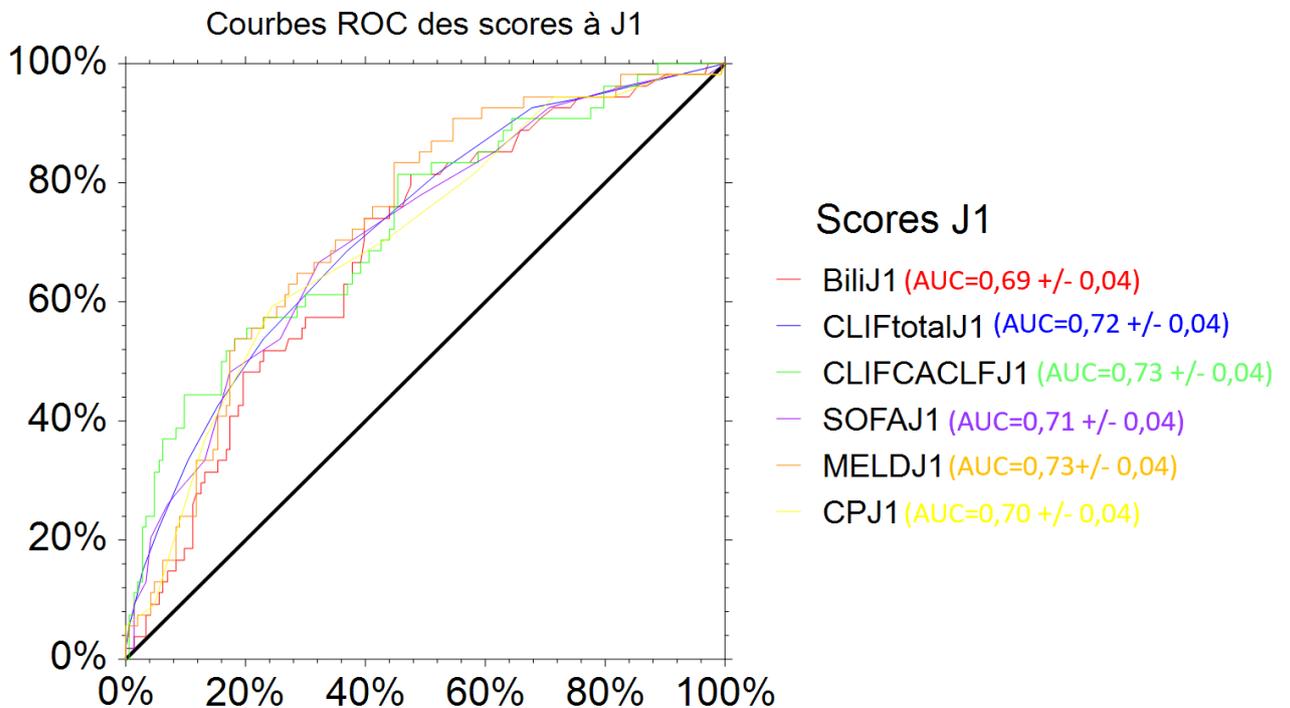
II. Comparaison des performances des autres scores pronostics de gravité à J1 et à J7, et recherche de seuil « critique »

A. Evaluation des scores à J1

1. Courbes ROC à J1

Rappelons que différents scores pronostics ont été calculés pour les patients à l'entrée (J1). La Figure 1 présente les Courbes ROC des scores à J1.

Figure 1



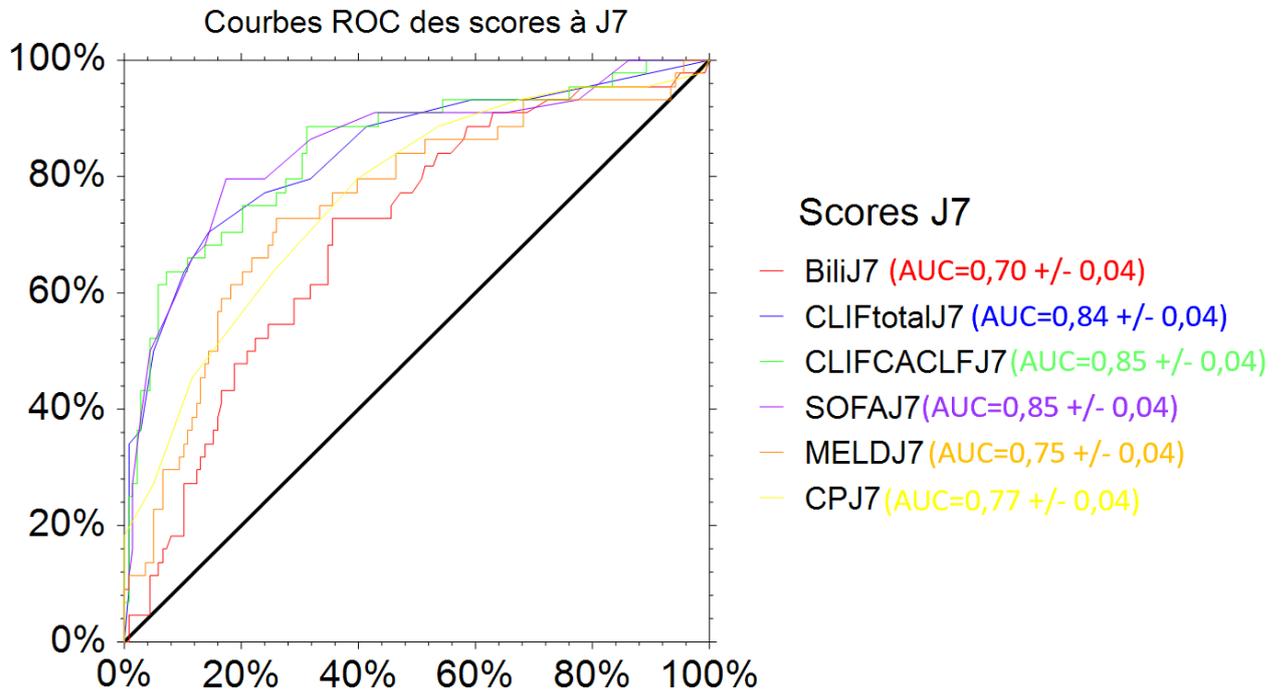
L'analyse des courbes ROC à J1 de la Bilirubinémie et des autres scores dont le CLIF total (ou CLIF-OF), le CLIF C ACLF, le SOFA, le MELD, et le CP ne met pas en évidence de supériorité d'un score par rapport à un autre avec des aires sous la courbe (AUC) estimées à environ 0,70.

B. Evaluation des scores à J7

1. Courbes ROC à J7

Ces différents scores pronostics ont été recalculés pour les patients à J7. La Figure 2 présente les Courbes ROC de ces scores à J7.

Figure 2



Les aires sous la courbe à J7 de la bilirubinémie et de l'ensemble des scores sont supérieures aux AUC obtenues à J1.

Trois scores semblent plus performants à J7 : le score SOFA (AUC=0,85), le score CLIF-C-ACLF (AUC=0,85), et le score CLIF total (AUC=0,84) ; alors qu'aucun des scores à J1 ne semblait supérieur à un autre.

2. Analyse de sensibilité à J7

Plusieurs patients (5) sont décédés entre J3 et J7. Dans ce cas, leurs scores n'étaient pas calculés à J7 mais le jour de leur décès entre J3 et J6.

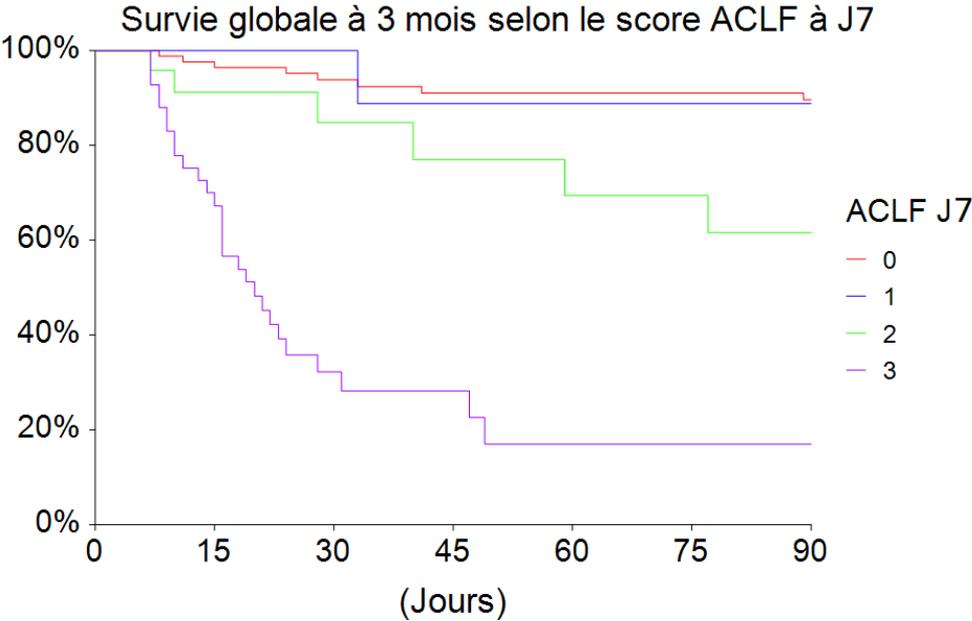
Nous avons voulu vérifier que les valeurs pronostiques des scores à J7 n'avaient pas été surestimées par cette évaluation plus précoce des scores chez ces 5 patients.

a) Survie globale

Nous avons donc exclu, dans cette analyse de sensibilité, les 5 patients décédés entre J3 et J6 sur les 186 patients.

La survie globale à 3 mois des patients selon leur score ACLF à J7 en analyse de sensibilité est présentée sur la Figure 3.

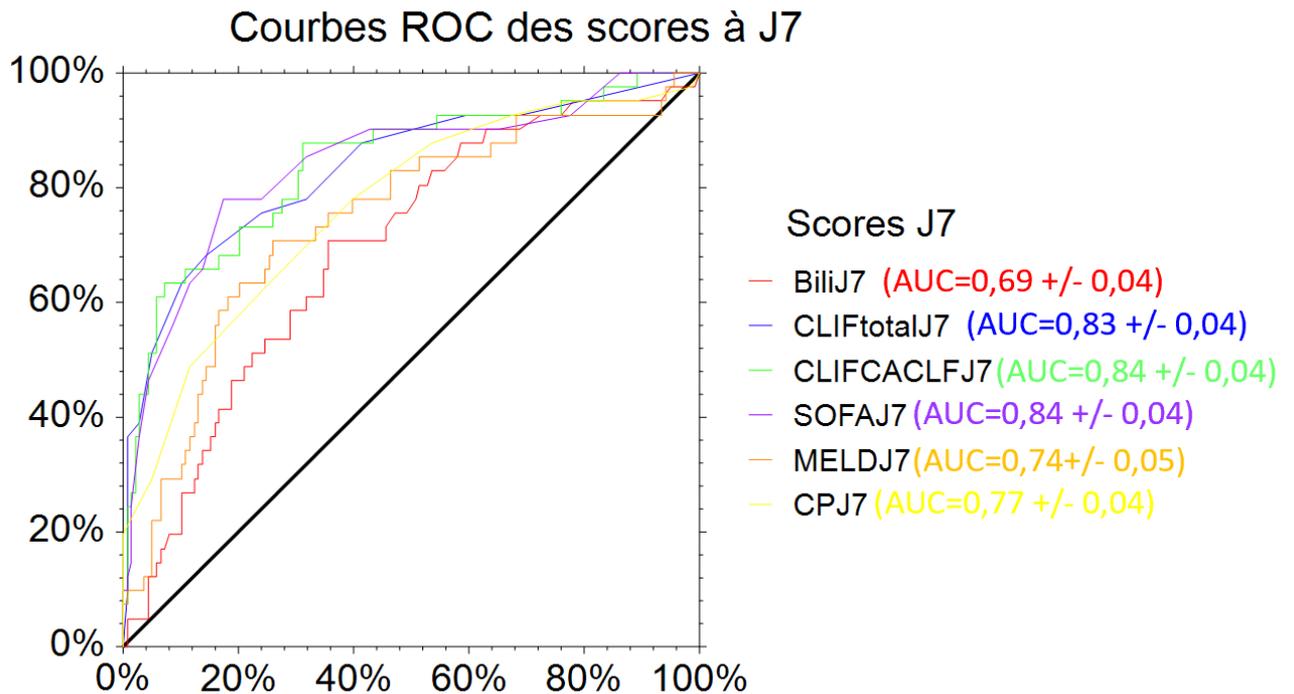
Figure 3



b) Courbes ROC

Les courbes ROC des scores à J7 en excluant les 5 patients sont présentées sur la Figure 4.

Figure 4



C. Différence des scores entre J1 et J7

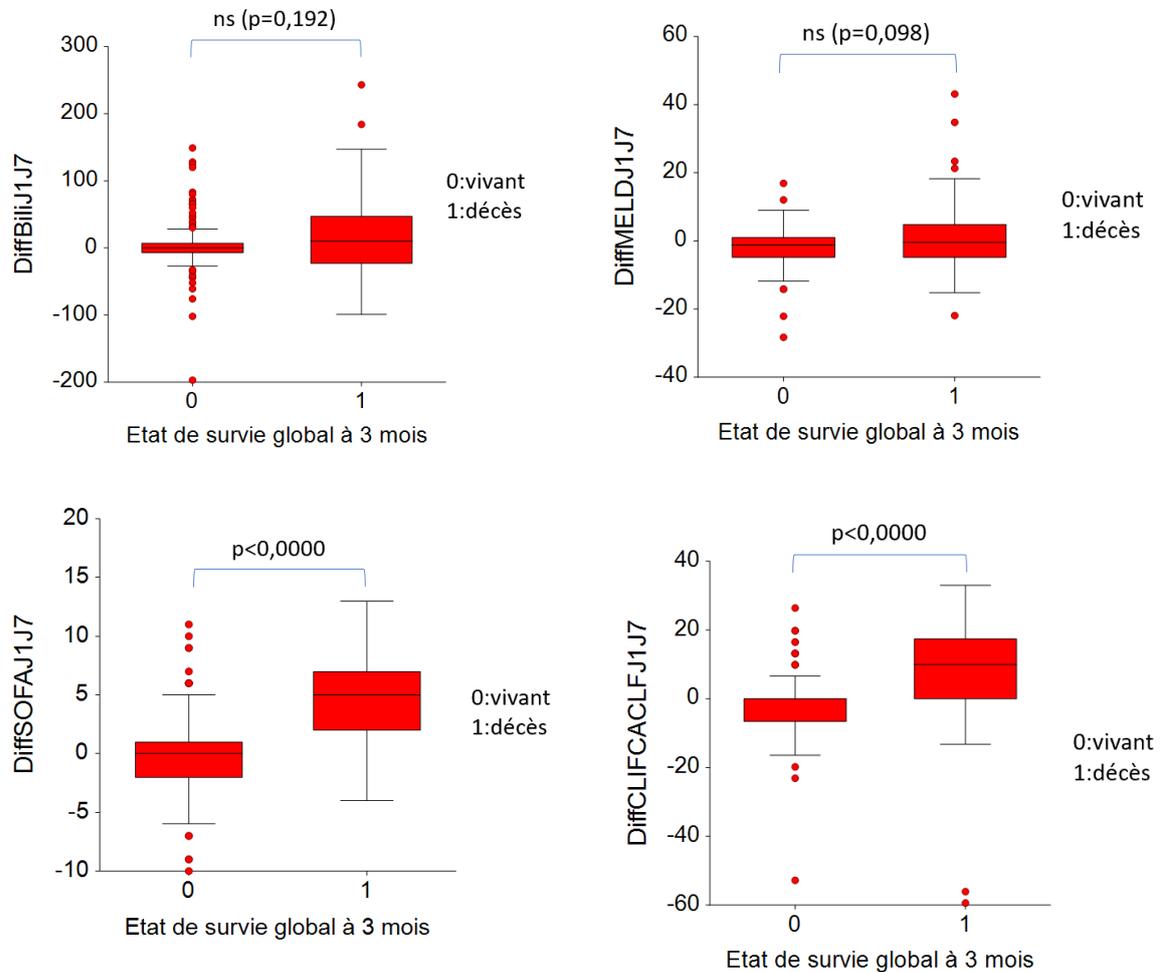
1. Différences des scores J1-J7 et état mort ou vivant à 3 mois

a) Etat global

Comme dit précédemment, différents scores sont calculés à l'entrée des patients en unité de SIG : le score CLIF total (ou CLIF-OF) permettant d'établir le grade d'ACLF, le score CLIF C ACLF, le score SOFA, le score MELD ainsi que le score de Child-Pugh (CP). Ces différents scores ont été recalculés chez tous les patients après 3 à 7 jours d'hospitalisation (le plus tard possible jusqu'à J7). Nous avons par la suite généré les différences de ces scores entre J1 et J7. Nous nous sommes également intéressés à la différence du taux de Bilirubinémie (mg/l) entre J1 et J7.

Par la suite, les différences de ces scores ont été comparées en fonction du statut vivant (avec ou sans transplantation) ou décédé des patients à 3 mois. Ces résultats sont présentés sur la Figure 5.

Figure 5

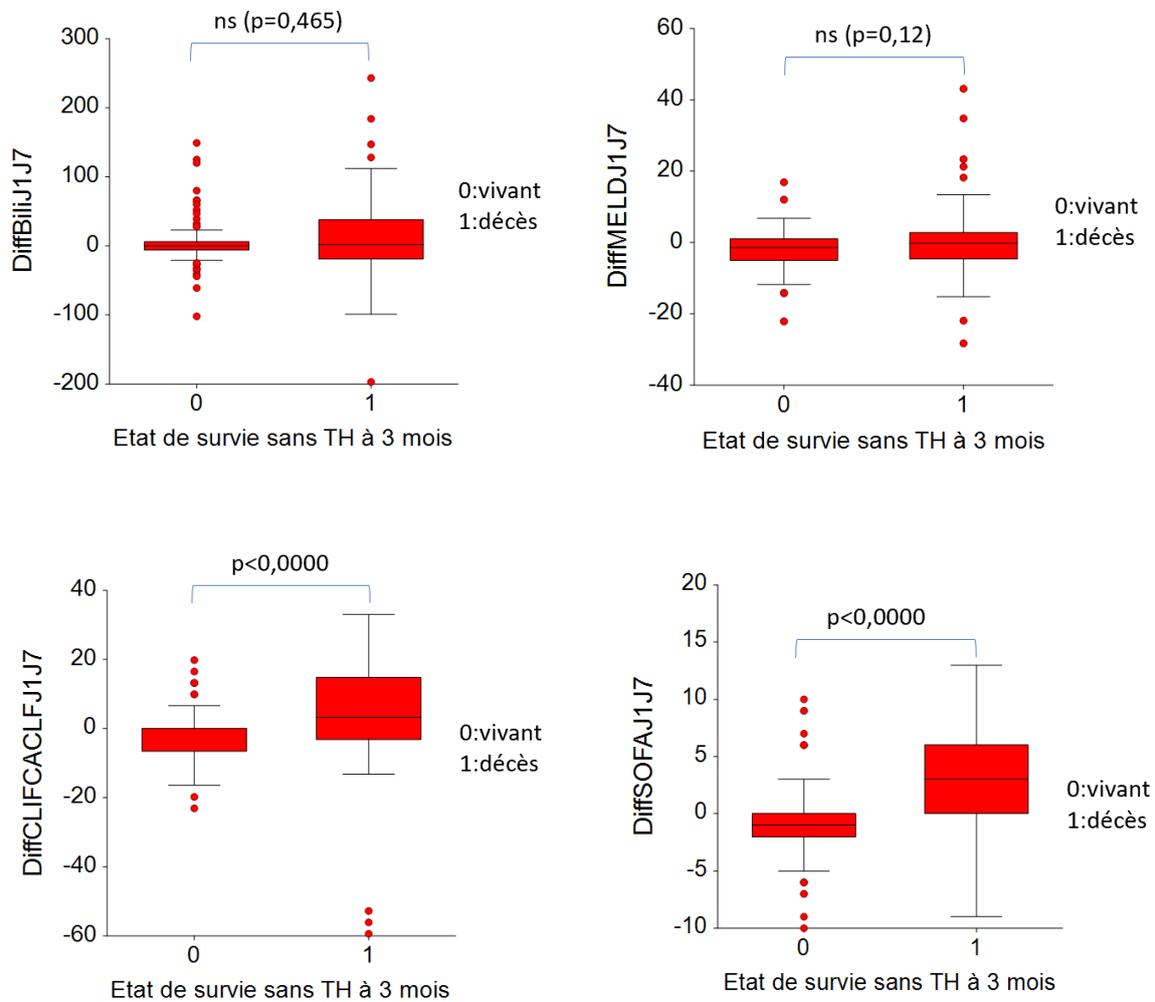


Les patients morts à 3 mois présentaient une différence entre J1 et J7 des scores : CLIF total ($p<0,0000$), ACLF ($p<0,0000$), CLIF C ACLF ($p<0,0000$), SOFA ($p<0,0000$) et CP ($p<0,0000$) significativement plus importante que les patients vivants à 3 mois. Cela suggère que l'aggravation des scores CLIF total, ACLF, CLIF C ACLF, SOFA et CP entre le J1 et le J7 d'hospitalisation des patients est associée à une moins bonne survie globale à 3 mois.

A l'inverse, les patients morts à 3 mois avec ou sans TH ne présentaient pas de différence significative entre J1 et J7 de leur Bilirubinémie ($p=0,192$), ni de leur score MELD ($p=0,098$) en comparaison aux patients vivants. Néanmoins, bien que cette aggravation du taux de bilirubinémie et du score MELD à J7 ne soit pas significative,

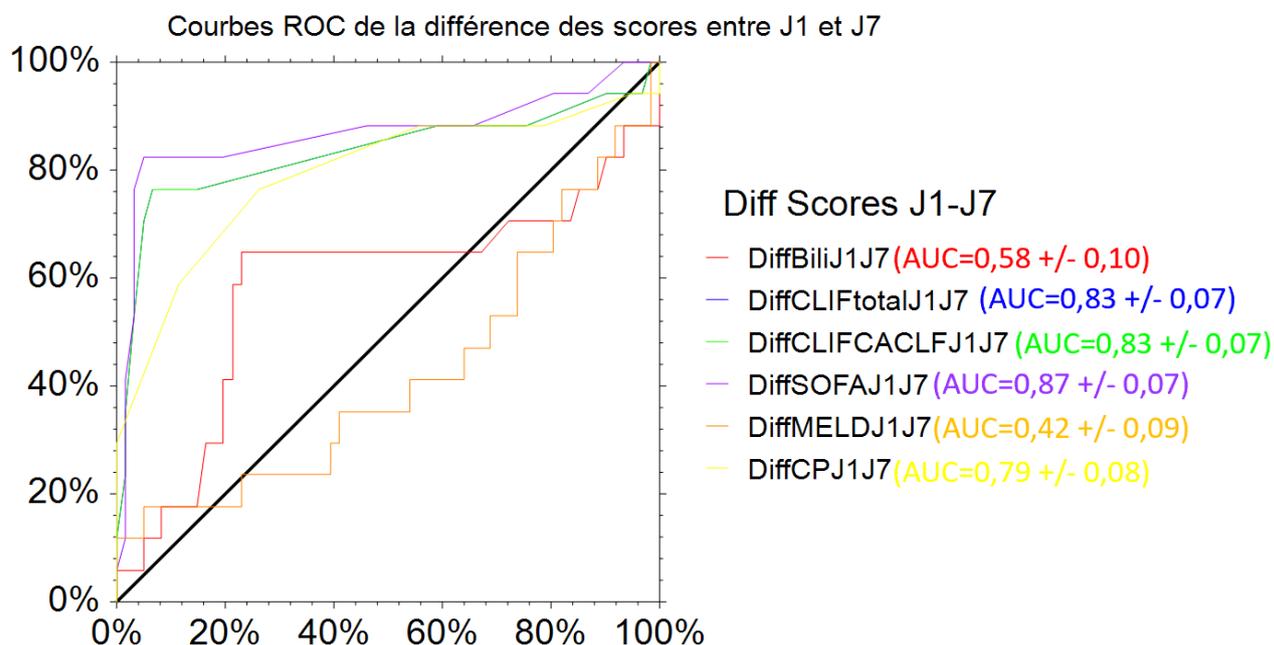
les différences étaient cependant plus importantes chez les patients décédés que chez les patients vivants.

b) Etat sans TH



De la même manière, les patients morts à 3 mois sans transplantation hépatique présentaient une différence entre J1 et J7 des scores CLIF total (p<0,0000), ACLF (p=0,0030), CLIF C ACLF (p<0,0000), SOFA (p<0,0000) et CP (p=0,0008) significativement plus importante que les patients vivants à 3 mois.

2. Courbes ROC de la différence des scores J1-J7



L'analyse des courbes ROC met en évidence que le meilleur score réévalué entre J1 et J7 (Différence entre J1 et J7) est le score SOFA avec une AUC à 0,87 (+/- 0,07). Les courbes ROC des différences des scores CLIF total (AUC=0,83), CLIF C ACLF (AUC=0,83), et CP (AUC=0,79) sont moins performantes que la différence du score SOFA mais restent intéressantes.

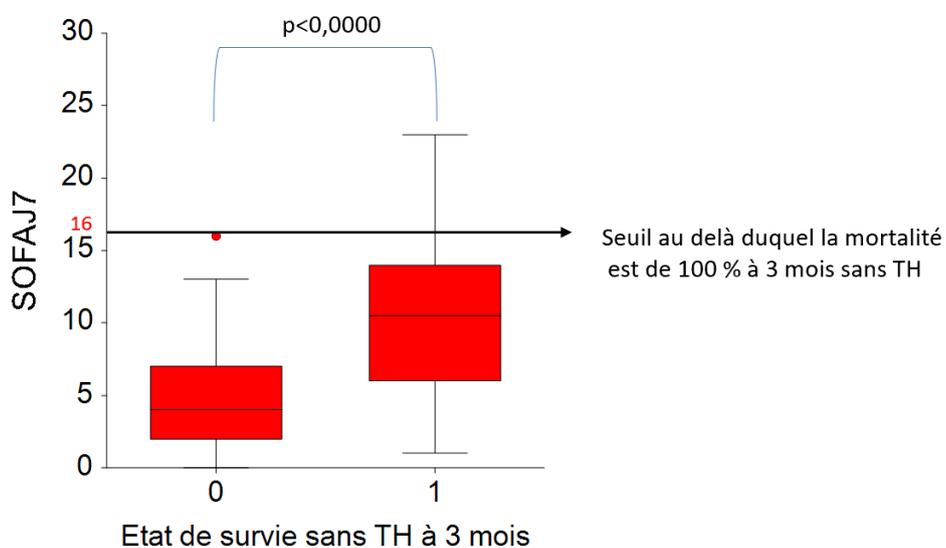
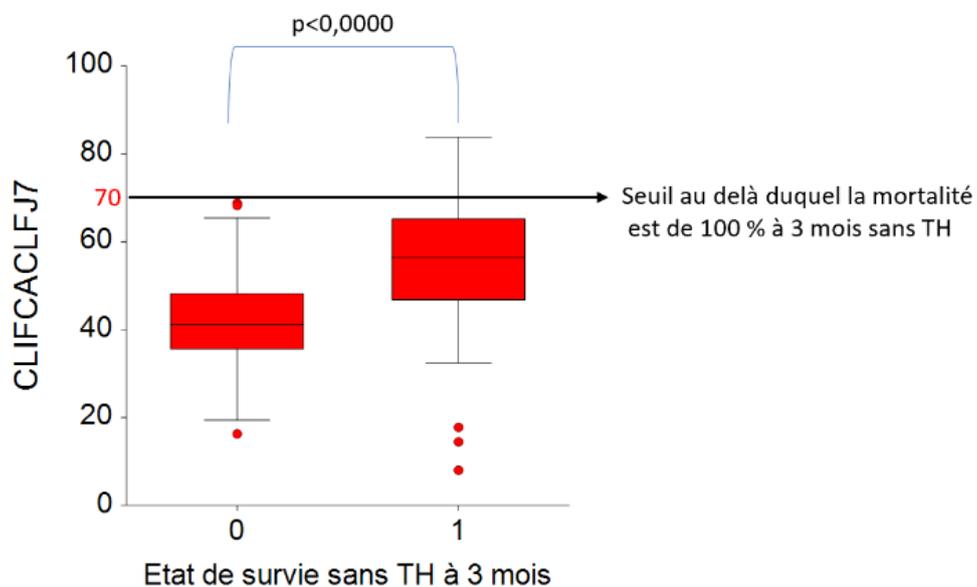
3. Comparaison des courbes ROC à différents temps de la prise en charge (J1, J7, diffJ1-J7)

	AUC J1	AUC J7	AUC diffJ1-J7
Bilirubinémie	0,69	0,7	0,58
CLIF total	0,72	0,84	0,83
CLIF C ACLF	0,73	0,85	0,83
SOFA	0,71	0,85	0,87
MELD	0,73	0,75	0,42
CP	0,7	0,77	0,79

La meilleure AUC obtenue correspond à celle de la différence du score SOFA entre J1 et J7 avec une AUC à 0,87. Cela suggère que la réévaluation du score SOFA du patient à J7 (AUC J7 = 0,85) et d'autant plus, du calcul de la différence du score SOFA entre J1 et J7 (AUC diffJ1-J7 = 0,87), est finalement un bon moyen de prévoir l'évolution bonne ou mauvaise du patient à 3 mois.

D. Seuils « critiques » et futilité des soins

1. Les scores SOFA et CLIF-C-ACLF



Les seuils retrouvés sont de 70 pour le score CLIF C ACLF à J7, et de 16 pour le score SOFA à J7.

Par ailleurs, les patients vivants à 3 mois ont un score CLIF-C-ACLF à J7 médian de 41, soit statistiquement plus faible que les patients décédés dont le score médian est de 56 ($p < 0,0000$). Il en est de même pour le score SOFA : les patients vivants à 3 mois ont un score SOFA à J7 médian de 4, soit statistiquement plus faible que les patients décédés dont le score médian est de 10,5 ($p < 0,0000$).

2. Seuil « critique » du score CLIF-C-ACLF à J7

Score CLIF C ACLF à J7	Taux de survie global à 3 mois (% +/- SD)	Taux de survie sans TH à 3 mois (% +/- SD)
≤50	88 +/- 0,04	73 +/- 0,05
50-60	52 +/- 0,13	29 +/- 0,09
60-70	22 +/- 0,09	14 +/- 0,07
≥70	0 +/- 0, 00	0 +/- 0, 00

La valeur « seuil » du score CLIF-C-ACLF à J7 au-delà duquel la mortalité à 3 mois que ce soit avec ou sans TH est systématique est de 70 (score allant de 0 à au moins 100).

On voit par ailleurs que le taux de survie avec ou sans TH à 3 mois diminue d'autant plus que le score CLIF C ACLF à J7 augmente.

III. Facteur décompensant et score ACLF

A. Evaluation du score ACLF à J1 en fonction du facteur décompensant

TAUX DE SURVIE GLOBAL (% +/- SD)				
	Facteur décompensant	Sepsis	Hémorragie	Toute cause confondue
ACLF J1				p<0,05
0		84+/-0,06	84+/-0,06	84+/-0,04
1		71+/-0,17	50+/-0,16	61+/-0,11
2		39+/-0,14	67+/-0,16	49+/-0,10
3		54+/-0,11	38+/-0,15	48+/-0,09
TAUX DE SURVIE SANS TH (% +/- SD)				
	Facteur décompensant	Sepsis	Hémorragie	
ACLF J1				p<0,05
0		73 +/-0,07	75+/-0,07	75+/-0,05
1		52 +/- 0,16	50+/- 0,16	51+/-0,11
2		12 +/- 0,06	67+/- 0,16	24+/-0,7
3		31+/- 0,10	18+/- 0,11	26+/-0,8

1. Patients septiques

Que ce soit pour la survie globale ou sans TH, l'identification du facteur déclenchant qu'est le sepsis à l'entrée ne permet pas d'améliorer les performances diagnostiques du score ACLF à J1 en comparaison à l'utilisation de ce score sans tenir compte du facteur décompensant.

En effet, de la même manière que pour le score ACLF à J1 toute cause confondue, le score ACLF à J1 chez les patients septiques ne parvient qu'à distinguer en termes de survie les « ACLF 0 » des autres groupes.

Ainsi, l'identification du facteur déclenchant qu'est le sepsis n'améliore pas les performances diagnostiques du score ACLF à J1.

2. Patients hémorragiques

Pour la survie globale, l'identification du facteur déclenchant qu'est l'hémorragie à l'entrée n'améliore pas les performances diagnostiques du score ACLF à J1.

A l'inverse, pour la survie sans TH, l'identification du facteur décompensant « hémorragique » à l'entrée permet de distinguer de façon significative les groupes ACLF 2 et 3 ($p=0,03$). Rappelons que ces deux groupes présentaient sur les courbes de survie générales (toute cause confondue) une survie à 3 mois très proche de 26% (ACLF 2) et de 24% (ACLF 3), ce qui rendait leur comparaison non statistiquement significative. Ce résultat pourrait être intéressant car il suggère que l'identification d'une hémorragie comme facteur déclenchant permet d'améliorer les performances diagnostiques du score ACLF à l'entrée (J1) pour deux groupes non distincts jusqu'alors : les groupes ACLF 2 et 3. Néanmoins, nous ne pouvons tirer de telles conclusions car la survie à 3 mois sans TH en cas d'hémorragie décompensante ne diminue pas progressivement avec l'aggravation du grade d'ACLF à J1 comme présentée sur le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5

	Taux de survie à 3 mois sans TH	
	Hémorragie	Toute cause confondue
ACLF J1		
0	75+/-0,07	75+/-0,05
1	50+/- 0,16	51+/-0,11
2	67+/- 0,16	26+/-0,8
3	18+/- 0,11	24+/-0,7

B. Evaluation du score ACLF à J7 en fonction du facteur décompensant

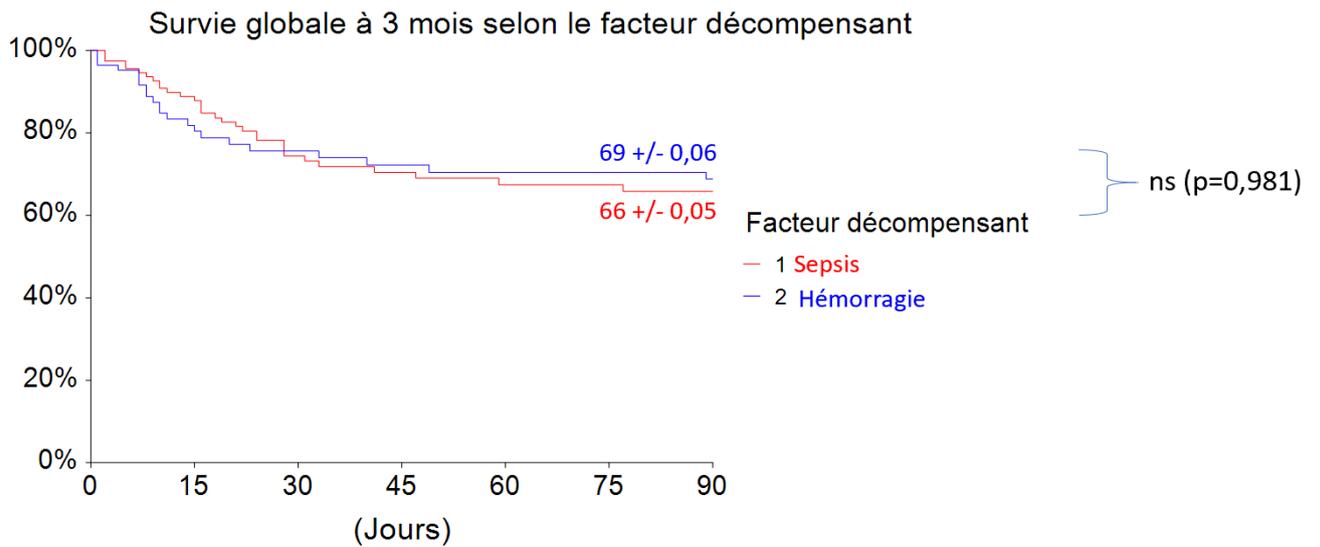
		TAUX DE SURVIE GLOBAL (% +/- SD)		
	Facteur décompensant	Sepsis	Hémorragie	Toute cause confondue
ACLF J7				p<0,05
0		87+/-0,05	92+/-0,04	90+/-0,04
1		100+/-0,00	75+/-0,22	89+/-0,11
2		61+/-0,15	57+/-0,25	60+/-0,13
3		18+/-0,10	0+/-0,00	18+/-0,07
		TAUX DE SURVIE SANS TH (% +/- SD)		
	Facteur décompensant	Sepsis	Hémorragie	
ACLF J7				p<0,05
0		72+/-0,07	87+/-0,05	80+/-0,05
1		32+/-0,15	75+/-0,22	44+/-0,13
2		49+/-0,13	38+/-0,20	46+/-0,13
3		7+/-0,05	0+/-0,00	9+/-0,04

Que ce soit chez les patients hémorragiques ou septiques, le score ACLF à J7 prenant en considération le facteur déclenchant n'est pas plus performant que le score ACLF à J7 tout facteur déclenchant confondu afin de discerner les groupes d'ACLF.

Finalement, l'identification du facteur déclenchant n'améliore pas les performances du score ACLF ni à J1 ni à J7.

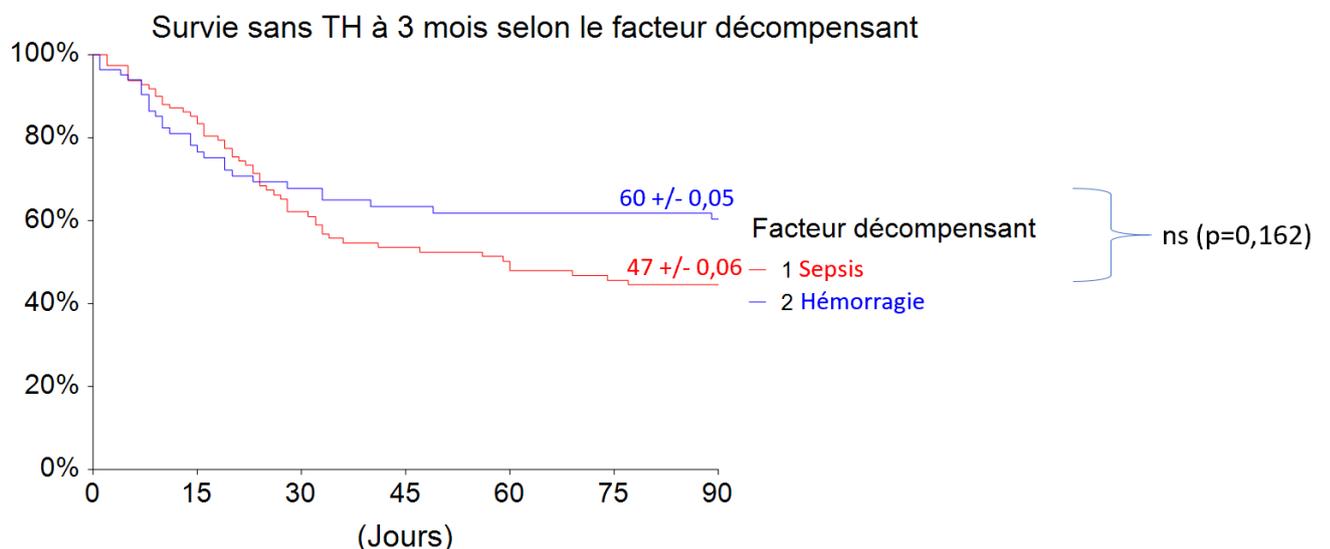
C. Survie à 3 mois en fonction du facteur décompensant

1. Survie globale à 3 mois



On voit que le résultat n'est pas significatif, ce qui signifie qu'entrer dans « l'ACLF » par un sepsis ou une hémorragie n'est pas associée à une différence de survie globale à 3 mois.

2. Survie sans TH à 3 mois



Ce résultat n'est également pas significatif. De la même manière, entrer dans « l'ACLF » par un sepsis ou une hémorragie n'est pas associée à une différence de survie sans TH à 3 mois.

DISCUSSION

L'optimisation de l'attribution des greffons en respectant les principes éthiques est une problématique quotidienne posée aux services de transplantation hépatique dans le contexte de pénurie d'organes. L'implémentation du score MELD au sein des scores d'attribution des greffons a permis de diminuer la mortalité sur liste de TH en allouant les greffons aux patients les plus à risque de mortalité précoce. De fait, les équipes de transplantation ont été plus souvent confrontées à la question de la transplantabilité de ces patients sévèrement malades. Parmi ces patients, nombreux sont hospitalisés pour un syndrome « ACLF » en unité de soins intensifs ou de réanimation. Les résultats de la TH dans ce contexte sont d'ailleurs controversés. (7)(9)(10).

Concernant le syndrome « ACLF », notre étude a donc permis de dégager plusieurs grandes conclusions :

- Tout d'abord, nous avons montré concernant le score ACLF que les valeurs pronostiques de ce score étaient meilleures à J7 qu'à J1, que les grades d'ACLF à J1 et à J7 étaient corrélés l'un à l'autre, et que l'aggravation du grade d'ACLF entre J1 et J7 était associée à une forte mortalité à 3 mois.
- Nous avons également montré que plus de la moitié de la cohorte présentait une amélioration ou une résolution du syndrome ACLF en 7 jours, ce qui était associée à une très bonne survie. L'on retrouve donc que l'ACLF est un syndrome dynamique.
- Nous avons constaté que la diminution d'un seul grade d'ACLF en 7 jours peu importe le grade de départ était associée à une excellente survie globale.

- Nous avons confirmé que la mortalité à 3 mois des patients atteints d'ACLF était prévisible en fonction de leur schéma d'évolution défini par le changement entre leur grade initial et final d'ACLF.
- Nous avons également évalué les autres scores pronostics dans l'ACLF, aucun score n'était supérieur à un autre lorsqu'ils étaient calculés à l'entrée du patient. Ces scores étaient meilleurs lorsqu'ils étaient évalués à J7, avec une supériorité pour le score CLIF-C-ACLF dont le seuil dit « critique » de 70 était associé à une mortalité des patients certaine à 3 mois.
- Enfin, l'étude et d'autant plus, l'identification du facteur déclenchant n'améliorait pas les performances diagnostiques de notre score ACLF ni à J1 ni à J7.

Comme dit précédemment, la survie globale, ou sans TH à 3 mois, diminue parallèlement dans notre étude avec l'aggravation du « grade ACLF » des patients, qu'il s'agisse de leur grade ACLF à J1 ou à J7. Les courbes de survie obtenues dans notre centre, en respectant la classification « ACLF » établie par Moreau et al. en 2011, sont concordantes avec les résultats de la littérature et notamment de ceux de Gustot et al. (11). C'est pour cela que « le score ACLF » semble être, dans notre travail, un bon score pronostique d'évaluation de l'ACLF.

Par ailleurs, nous avons constaté que le score ACLF évalué 3 à 7 jours après l'entrée (J7) discriminait mieux les différents groupes d'ACLF en termes de survie globale et sans TH à 3 mois que le score ACLF évalué à l'entrée du patient (J1). Cela avait déjà été montré dans plusieurs autres études, notamment celle de Gustot. et al. (11) où il avait été observé que le grade ACLF entre le troisième et le septième jour après le

diagnostic d'ACLF permettait de prédire avec plus de précision le pronostic à court et moyen terme des patients que le grade ACLF initial.

Néanmoins, les survies sans TH à 3 mois de certains groupes d'ACLF à J7 et notamment celles des groupes « ACLF 2 » et « ACLF 3 » dans notre travail ne sont pas différentes statistiquement. Ainsi, même évalué à J7, ce score reste critiquable car il ne permet pas de discerner systématiquement l'ensemble des groupes d'ACLF. Nos résultats sont aussi comparables aux résultats d'autres études de la littérature (11)(12) qui montrent que l'aggravation du score ACLF entre J1 et J7 des patients est associée à une faible survie.

Ensemble, ces résultats suggèrent que les soins intensifs de patients hospitalisés pour « ACLF » doivent être poursuivis durant les sept premiers jours qui suivent le diagnostic d'ACLF. Ils suggèrent également que l'évaluation au septième jour avec le score ACLF aide à prendre les bonnes décisions concernant la prise en charge ultérieure des patients. En effet, pour les patients présentant une dégradation de leur grade ACLF entre J1 et J7, la question de la poursuite active des soins intensifs doit être discutée en cas d'absence de projet de TH. Il est donc nécessaire de décider au plus vite (en raison de leur faible survie) chez ces patients présentant une petite « fenêtre de transplantation », de l'indication et de la faisabilité ou non d'une TH.(7)(10)(13)

Nous avons également montré qu'il existait une corrélation forte entre les grades d'ACLF à l'entrée et à J7. En effet, la plupart des patients peu sévères à l'entrée (ACLF 0 ou 1) s'améliorait ou restait peu sévère à J7. A l'inverse, la probabilité d'être toujours en ACLF 2 ou 3 à J7 alors que l'on était dans un état préoccupant (ACLF 2 ou 3) à l'entrée est importante. Cela avait déjà été mis en évidence dans l'étude de Gustot. (11)

Néanmoins, dans notre cohorte, 59% des patients présentait au cours de la première semaine une amélioration ou une résolution de leur « syndrome ACLF » ; et, pour ces patients, leur survie avec ou sans TH à 3 mois était excellente puisqu'elle était au minimum de 67%.

L'objectif principal de toute approche thérapeutique dans l'ACLF est donc d'obtenir la résolution du syndrome car elle est associée au taux de mortalité le plus bas à 3 mois. Pour cela, la prise en charge des patients atteints d'ACLF a pour objectif non seulement d'améliorer les défaillances d'organes présentes au moment du diagnostic, mais aussi de prévenir l'altération de la fonction des autres organes pendant l'hospitalisation.

De plus, cette résolution n'est pas rare. En effet, elle est survenue chez 90 de nos patients et, bien qu'elle ait été plus fréquemment observée chez les patients « ACLF1 initial » (35%), elle était relativement fréquente chez les patients « ACLF2 initial » (15%) et non exceptionnelle chez les patients « ACLF 3 initial » (9%).

Ainsi, les patients cirrhotiques hospitalisés pour « ACLF » qui s'améliorent au cours des premiers jours car correctement managés ont de bonnes survies avec ou sans TH à 3 mois de façon globale. Il apparaît donc indispensable, pendant la première semaine d'hospitalisation, de mettre tous les moyens en œuvre afin d'améliorer le patient.

Nous avons remarqué que la diminution d'un grade d'ACLF, au cours de la première semaine et peu importe le grade de départ, est associée à une excellente survie (taux de survie global minimal de 88%). En effet, un patient ACLF 3 qui devient 2 à J7 présente une survie globale à 3 mois de 100 %, et une survie sans TH de 67%. De la même manière, un ACLF 2 qui devient 1 à J7 présente 100 % de survie

globale à 3 mois, et 29 % de survie sans TH. Enfin, un ACLF 1 qui devient 0 à J7 présente 88 % de survie que ce soit avec ou sous TH. Cette donnée est intéressante car elle suggère que l'amélioration d'un grade d'ACLF au cours de la première semaine change de façon conséquente le pronostic du patient. Corriger une défaillance d'organe, permettant de faire régresser le patient d'un grade « ACLF 3 initial » en un grade « ACLF 2 final » permettrait d'améliorer sa survie globale à 3 mois.

Cependant, la différence que l'on peut retrouver entre la survie globale (100%) et la survie sans TH (29%) pour les patients de grade ACLF 2 initial qui deviennent ACLF 1 final peut être expliquée par le fait que ces patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique avec une bonne survie après celle-ci. Cela est en accord avec l'idée que la transplantation hépatique des patients en ACLF 1 est bien sur possible et bénéfique pour les malades sélectionnés.

Le signal selon lequel : « tout patient hospitalisé pour ACLF qui s'améliore en 7 j d'un grade d'ACLF présente une très bonne survie », nécessite d'être appliqué avec précaution en raison des faibles effectifs des sous-groupes de patients dans notre étude (7, 8, et 8 patients par groupe). Il serait intéressant de valider cette donnée dans des cohortes de bien plus grands effectifs.

A l'entrée (J1), nous avons retrouvé qu'aucun des scores pronostics utilisés dans la défaillance hépatique (Bilirubinémie, CP, MELD, CLIF-OF, et CLIF-C-ACLF) ou chez le patient hospitalisé en réanimation (SOFA) n'était supérieur à un autre.

Ce n'est pas le cas après quelques jours d'hospitalisation (à J7), où cette évaluation est plus intéressante. En effet, les performances (AUC) de l'ensemble des scores étaient bien meilleures à J7 qu'à J1.

On retrouve que l'évaluation du patient après quelques jours dans le service permet de mieux appréhender son évolution et son pronostic de survie.

La meilleure évaluation pronostique était d'ailleurs obtenue pour les scores CLIF-OF, CLIF-C-ACLF, et SOFA à J7 qui présentaient les plus importantes Aires sous la Courbe (AUC respectives à 0,84, 0,84 et 0,85).

Rappelons que notre analyse de sensibilité (excluant les 5 patients pour lesquels les scores n'avaient pas été calculés à J7 mais entre J3 et J6), a vérifié que nous n'avons pas surestimé les valeurs pronostiques des scores à J7.

Nous avons également montré que l'aggravation des scores CLIF, ACLF, CLIF-C-ACLF, SOFA et CP entre J1 et J7 était statistiquement plus importante chez les patients décédés que chez les patients vivants à 3 mois avec ou sans TH. Ce n'est pas le cas du taux de Bilirubinémie ni du score de MELD, où la différence entre J1 et J7 n'est pas associée statistiquement au statut de mort ou vivant à 3 mois. Ces résultats sont intéressants car il nous rappelle que tout score reste critiquable, même de robuste score tel que le MELD.

Dans l'ensemble, les AUC des courbes ROC des différences des scores entre J1 et J7 sont moins bonnes que les AUC obtenues avec les scores à J7 ; hormis pour le score SOFA qui n'en reste pas moins un score de réanimation, non spécifique de la défaillance hépatique. Calculer les différences entre J1 et J7 n'améliore donc pas les performances diagnostiques des scores.

Les meilleurs scores à J7 étaient donc, dans notre cohorte, le CLIF-C-ACLF (AUC=0,85) et le SOFA (AUC=0,85). Nos résultats sont comparables et même meilleurs que ceux de la littérature puisque dans une étude de Zakeri et al. (14), regroupant 68 patients principalement décompensés par une consommation alcoolique (54%), l'AUC du score CLIF-C ACLF à J7 était de 0,82 pour la mortalité à 3 mois, significativement supérieure à l'AUC du MELD.

Les données présentées dans notre étude suggèrent donc que le score CLIF-C ACLF calculé à J7 est le plus robuste afin de prédire la mortalité à 3 mois des patients cirrhotiques présentant une « ACLF » comparativement aux autres scores pronostiques utilisés chez les patients cirrhotiques graves.

Rappelons que le CLIF-C-ACLF est un score adapté du CLIF-OF qui a été élaboré pour l'évaluation du patient cirrhotique présentant une situation « d'ACLF ». Ce n'est pas le cas du score SOFA, qui, bien qu'il soit extrêmement intéressant, n'a pas été établi pour la décompensation hépatique. C'est la raison pour laquelle nous avons déterminé le seuil de « CLIF-C-ACLF » à J7 au-delà duquel la mortalité, avec ou sans TH, est systématique malgré un traitement médical optimal dès l'entrée. Le seuil retrouvé au sein de notre cohorte est de 70, similaire aux seuils retrouvés dans la plupart des études dont l'étude anglaise de Zakeri et al. (14) où un score CLIF-C-ACLF > 70 prédisait la mortalité à 3 mois dans 100% des cas. Il en est de même dans l'étude de Engelmann et al. (15), les taux de mortalité à 3 mois étaient également de 100 % chez les 25 patients présentant un score CLIF-C-ACLF à J7 supérieur à 70.

Ainsi, le CLIF-C ACLF semble permettre, avec un seuil de 70, de prédire de manière plus fiable que les scores de défaillance hépatique utilisés habituellement (tel que le MELD) la mortalité des patients cirrhotiques en réanimation.

Ces données suggèrent que la poursuite des soins intensifs chez les patients présentant un score de CLIF-C-ACLF à J7 supérieur à ce seuil de 70 peut être reconsidérée, d'autant plus en l'absence de projet de transplantation hépatique (contre-indication). L'évaluation de la futilité des soins doit être faite après environ une semaine de prise en charge médicale optimale. Le nombre de défaillances d'organes persistant et le CLIF-C-ACLF 3 à 7 jours après le diagnostic d'ACLF sont donc utiles afin de répondre à la question de la futilité des soins.

Cependant, ces résultats nécessitent d'être confirmés au sein d'une cohorte de plus grande taille ; en effet, seulement 15 patients sur les 198 initiaux de notre travail présentaient un score CLIF-C-ACLF à J7 supérieur à 70.

Par ailleurs, rappelons que le score CLIF-C ACLF se majore avec le nombre de leucocytes, reflet du SIRS ou syndrome de réponse inflammatoire systémique. Ainsi, l'aggravation de ce score CLIF-C-ACLF chez nos patients sévères peut ainsi refléter l'importance de la réponse inflammatoire présente en cas d'ACLF.

Bien que le sepsis en tant qu'événement précipitant n'améliorait pas les performances du score « ACLF » dans notre étude, l'aggravation du score CLIF-C-ACLF chez nos patients sévères à J7 semble confirmer que la gravité de la maladie dans l'ACLF est accompagnée d'une réponse inflammatoire systémique majeure.

Rappelons que Claria et al. (16) avaient d'ailleurs montré que les cytokines pro-inflammatoires augmentaient avec le degré de gravité de l'ACLF, et que cette inflammation était associée à une mortalité plus élevée (17)(18)(19).

Des stratégies pour réduire cette inflammation ou diminuer le risque de nouvelles infections (décontamination intestinale) pourraient, dans ce cas, être testées.

En ce qui concerne du facteur responsable de « l'ACLF », en majorité un phénomène hémorragique ou un sepsis, nous avons montré que l'identification de ce facteur à l'entrée du patient n'améliorait pas les performances diagnostiques du score ACLF ni à J1, ni à J7.

Néanmoins, le facteur déclenchant et le grade ACLF à J1 étaient associés de façon significative. En effet, nous avons mis en évidence qu'un patient décompensé par un sepsis présentait un grade d'ACLF à l'entrée plus sévère qu'un patient décompensé par une hémorragie. Ce résultat est intéressant car il suggère que les patients « septiques » présentent initialement des tableaux plus sévères que les patients dits « hémorragiques ».

Néanmoins, lorsque l'on s'intéresse à la survie globale ou sans TH à 3 mois, celle-ci n'est pas significativement différente entre les patients décompensés par un sepsis ou par une hémorragie.

Plusieurs limites doivent être prises en considération dans notre étude. Premièrement, notre étude est une analyse rétrospective de données recueillies de façon prospective, ce qui peut diminuer sa force car certains facteurs confondants n'ont peut-être pas été évalués au moment de l'inclusion.

Deuxièmement, les effectifs dans les sous-groupes de patients présentant une résolution ou une amélioration de leur ACLF initial sont très faibles, rendant les conclusions sur les résultats incertaines.

Enfin, que ce soit au sein de notre étude ou de façon globale, la définition et les grades de la classification ACLF restent encore difficile à appréhender et à appliquer en pratique clinique ; des études futures sont nécessaires afin d'identifier clairement et facilement ce syndrome.

Ainsi, pour les patients hospitalisés pour « ACLF », il serait intéressant de développer une vaste base de données internationale recueillant des informations sur la survie à long terme après TH. Cela permettrait de confirmer que la dégradation du grade d'ACLF au cours de la première semaine d'hospitalisation doit faire discuter rapidement de la TH. Cela permettrait également de définir des critères de sélection à la TH rigoureux.

A l'inverse, cela permettrait aussi de répondre à la question de la futilité des soins qui reste encore une question complexe et controversée (20)(21)(22). En effet, chez de nombreux patients atteints d'ACLF, les décisions de limitation thérapeutique à court terme dépendent clairement de la possibilité d'un traitement de longue durée, et sont donc difficiles à prendre. Nous avons, dans notre étude, identifier un sous-ensemble de patients pour lesquels la poursuite des investigations médicales pourrait être considérée comme futile ; il serait intéressant de valider cela également dans une cohorte de plus grand effectif.

CONCLUSION

Notre étude prospective monocentrique démontre que l'ACLF est un syndrome dynamique dont l'évaluation pronostique par le score ACLF est meilleure après quelques jours d'hospitalisation plutôt qu'à l'entrée du patient.

Plusieurs schémas d'évolution de l'ACLF sont possibles, dont les pronostics sont différents. Ces schémas sont établis en fonction des grades « ACLF » des patients à l'entrée et à J7, qui sont d'ailleurs corrélés l'un à l'autre.

Alors que l'amélioration d'un grade d'ACLF en une semaine est associée à une très bonne survie à 3 mois ; la dégradation de l'ACLF entre J1 et J7 doit, en raison des faibles survies associées, amener à discuter d'un projet de TH rapidement.

En l'absence de projet, la limitation des thérapeutiques actives chez ces patients graves dont le score CLIF-C-ACLF à J7 a atteint le seuil critique de 70 doit être discutée.

Identifier le facteur décompensant la cirrhose et responsable de l'ACLF à l'entrée du patient n'améliore pas les performances du score ACLF ; c'est l'évolution du malade au cours des premiers jours qui permet de mieux appréhender sa survie à 3 mois.

ANNEXES

TABLEAU 1 : La classification « ACLF »

Grade ACLF	Définition
Absence d'ACLF	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de défaillance d'organe - Présence d'une défaillance d'organe associée à une créatininémie <15 mg/L et absence d'encéphalopathie hépatique - Défaillance neurologique associée à créatininémie < 15 mg/L
ACLF grade 1	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillance rénale - Défaillance hépatique ou de la coagulation ou circulatoire ou pulmonaire associée à une créatininémie ≥15 et < 20 mg/L et/ou une encéphalopathie hépatique stade 1 à 2 - Défaillance neurologique associée à créatininémie ≥15 et < 20 mg/L
ACLF grade 2	2 défaillances d'organe
ACLF grade 3	3 défaillances d'organe ou plus

TABLEAU 2 : Le score de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/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%

TABLEAU 3 : Le score SOFA

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) (kPa)	> 400 > 5.3)	301–400 (4.1–5.3)	201–300 (2.8–4.0)	101–200 (1.4–2.7)	≤ 100 ≤ 1.3)
Coagulation					
Platelets (x10 ³ /mm ³)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Liver					
Bilirubin (mg/dl) (μmol/l)	< 1.2 < 20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	≥ 12.0 ≥ 204)
Cardiovascular					
Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)*	Dopamine > 5	Dopamine > 15
Central nervous system					
Glasgow coma score	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal					
Creatinine (mg/dl) (μmol/l) or urine output	< 1.2 < 110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) < 500 ml/day	> 5.0 > 440) < 200 ml/day

* adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg/min)

TABLEAU 4 : Le Score CLIF-OF total (ou CLIF-C-OF total)

Organe/Système	Variable évaluée	Score = 1	Score = 2	Score = 3
Foie	Bilirubinémie (mg/L)	< 60	≥ 60 et ≤ 120	> 120
Cerveau	Encéphalopathie hépatique (échelle de West-Haven)	0	1-2	3-4
Rein	Créatininémie (mg/L)	< 20	≥ 20 et < 35	≥ 35 ou épuration extrarénale
Coagulation	INR	< 2	≥ 2 et ≤ 2,5	> 2,5
Circulation Systémique	Pression artérielle moyenne (mmHg)	≥ 70	< 70	Utilisation de vasopresseurs
Poumon	PaO ₂ /FiO ₂ SpO ₂ /FiO ₂	> 300 > 357	≤ 300 et > 200 ≤ 357 et > 214	≤ 200 ≤ 214

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38(S1):2–6.
2. Blachier et al. - 2013 - The burden of liver disease in Europe A review of.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 24]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00924-5/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00924-5/pdf)
3. Jalan et al. - 2012 - Acute-on chronic liver failure.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 24]. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00519-3/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00519-3/pdf)
4. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *The Lancet.* 2015 Oct 17;386(10003):1576–87.
5. Moreau et al. - 2013 - Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndr.pdf [Internet]. [cited 2019 May 20]. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)00291-6/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)00291-6/pdf)
6. Jalan et al. - 2014 - Toward an Improved Definition of Acute-on-Chronic .pdf [Internet]. [cited 2019 May 20]. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00652-0/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00652-0/pdf)
7. Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol.* 2017 Oct 1;67(4):708–15.

8. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov 1;61(5):1038–47.
9. Umgelter A, Lange K, Kornberg A, Büchler P, Friess H, Schmid RM. Orthotopic liver transplantation in critically ill cirrhotic patients with multi-organ failure: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011 Dec;43(10):3762–8.
10. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès J-P, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation [Internet]. *Liver International*. 2017 [cited 2019 Jul 13]. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.gate2.inist.fr/doi/abs/10.1111/liv.13355>
11. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015 Jul 1;62(1):243–52.
12. Cardoso FS, Pereira R, Alexandrino G, Bagulho L. Futility of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Baltim Md*. 2017;66(1):292–4.
13. Moon D-B, Lee S-G, Kang W-H, Song G-W, Jung D-H, Park G-C, et al. Adult Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure in High-Model for End-Stage Liver Disease Score Patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017 Jul;17(7):1833–42.
14. Zakeri N, Thomsen KL, Agarwal B, Jalan R, Mookerjee R. Prolonged intensive care support of patients with acute on chronic liver failure and CLIF-C ACLF score greater than 70 may be futile. *J Hepatol*. 2017 Dec 31;66:S560.

15. Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, Sheikh M, Agarwal B, Jalan R, et al. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* [Internet]. 2018 Oct 10 [cited 2019 May 20];22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180662/>
16. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–64.
17. Characteristics of systemic inflammation in hepatitis B-precipitated ACLF: Differentiate it from No-ACLF. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646630>
18. Alcaraz-Quiles J, Titos E, Casulleras M, Pavesi M, López-Vicario C, Rius B, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure. *Hepatol Baltim Md*. 2017;65(1):202–16.
19. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S131-143.
20. Rubin E, Courtwright A. Medical futility procedures: what more do we need to know? *Chest*. 2013 Nov;144(5):1707–11.
21. Helft PR, Siegler M, Lantos J. The rise and fall of the futility movement. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):293–6.

22. Luce JM. A history of resolving conflicts over end-of-life care in intensive care units in the United States. *Crit Care Med.* 2010 Aug;38(8):1623–9.

AUTEUR : Nom : BLONDEAUX

Prénom : Aurélie

Date de Soutenance : 28/10/2019

Titre de la Thèse : Evaluation des scores pronostiques de gravité en cas d'ACLF chez des patients cirrhotiques : étude prospective monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2019

DES + spécialité : Hépato-Gastro-Entérologie

Cadre de classement : Médecine

Mots-clés : ACLF, cirrhose, scores pronostics

Résumé :

Contexte : La décompensation de la cirrhose sous la forme « ACLF » est plus complexe que la décompensation aigüe, et de plus mauvais pronostic car associée à des défaillances d'organes. Le but de cette étude est d'évaluer comment l'on peut améliorer la prise en charge de l'ACLF par une bonne évaluation pronostique au moyen de scores évalués à l'entrée et réévalués à J3-J7 chez des patients cirrhotiques graves hospitalisés dans une structure de soins intensifs.

Matériel et méthode : De novembre 2015 à Mai 2018, 202 patients cirrhotiques hospitalisés dans l'unité de Soins Intensifs Gastro-Entérologiques du CHRU de Lille ont été inclus prospectivement. Des données clinico-biologiques ont été recueillies pour ces patients à l'entrée ainsi qu'après quelques jours d'hospitalisation afin de calculer des scores pronostics d'évaluation de la cirrhose à J1 et à J7 dont le score ACLF.

Résultats : Les valeurs pronostiques du score ACLF étaient meilleures à J7 par rapport à l'entrée. Les grades d'ACLF à J1 et à J7 étaient corrélés l'un à l'autre. L'aggravation du grade d'ACLF entre J1 et J7 survenant chez 23% des malades était associée à une forte mortalité à 3 mois ; à l'inverse, plus de la moitié de la cohorte (59%) présentait une amélioration ou une résolution du syndrome ACLF en 7 jours et avait une très bonne survie à 3 mois. La diminution d'un seul grade d'ACLF en 7 jours peu importe le grade de départ était associée à une excellente survie globale (88% minimum). La mortalité à 3 mois des patients atteints d'ACLF était prévisible en fonction de leur schéma d'évolution défini par le changement entre leur grade initial et final d'ACLF. 44 patients cirrhotiques de notre cohorte (22%) étaient transplantés après avoir été hospitalisés dans notre unité de SIG pour « ACLF » sur les 198 patients inclus. Par ailleurs, à l'entrée, aucun score pronostic de gravité de la cirrhose n'était supérieur à un autre avec une AUC à environ 0,70. Ces scores étaient tous meilleurs lorsqu'ils étaient évalués à J7, avec une supériorité pour les scores SOFA, CLIF Total et CLIF-C-ACLF (AUC 0,85). Le seuil du score CLIF-C-ACLF à J7 dit « critique » associé à une mortalité certaine des patients à 3 mois était de 70. Enfin, l'identification du facteur déclenchant (sepsis, hémorragie) n'améliorait pas les performances diagnostiques de notre score ACLF ni à J1 ni à J7.

Conclusion : L'ACLF est un syndrome dynamique dont l'évaluation pronostique par le score ACLF est meilleure après quelques jours d'hospitalisation plutôt qu'à l'entrée du patient. Plusieurs schémas d'évolution de l'ACLF sont possibles, dont les pronostics sont différents.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN
Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET
Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY
Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE