

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
Diplôme d'État
par

Margot THOUVENOT

Né(e) le 21/05/1997 à NANCY (54000)

Impact sur la morbi-mortalité post transplantation hépatique d'une suppléance hépatique réalisée en pré transplantation chez les patients en ACLF

Présentée et soutenue publiquement le **09/10/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Éric LÉVESQUE, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Fabien ESPITALIER, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine -Tours

Docteur Isaure BRETEAU, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Mathilde BARBAZ, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Thibault CAMOZZI, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine-Tours

Résumé de thèse

Introduction : Le traitement curatif ultime de la cirrhose décompensée est la transplantation hépatique (TH) mais au préalable des techniques d'épuration hépatique peuvent être mise en place afin d'améliorer les défaillances et optimiser la transplantation.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de la mise en place de ces techniques de dialyse hépatique, à savoir le *Single Pass Albumin Dialysis* (SPAD), le *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS®) ou les échanges plasmatiques, sur le management per et post-opératoire des patients en insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation.

Matériel et méthode : Sur les 1021 patients transplantés entre 2011 et 2021, 31 ont bénéficié d'une technique d'épuration hépatique. Pour chaque patient, les données démographiques, les principales comorbidités, l'étiologie de la cirrhose, les complications, le facteur de décompensation, les données préopératoires biologiques, per-opératoires et post-opératoires, la mortalité à J28, 1 an et 5 ans ont été recueillies. Nous avons ensuite apparié en 2 :1 les patients épurés avec d'autres patients transplantés ; l'appariement était effectué au plus proche selon l'âge, le sexe, le motif de la TH, l'étiologie de la cirrhose, le grade de l'ACLF et la présence ou non d'une ventilation mécanique. Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28, 1 an et 5 ans.

Résultats : Chez les patients en ACLF, il n'existe pas de downstaging des défaillances entre le premier jour d'hospitalisation et le jour de la transplantation comparativement au groupe ayant reçu un traitement médical standard ($p=0,157$). Il n'existe par ailleurs pas de différence sur la gestion per-opératoire entre les groupes mais un nombre de reprises chirurgicales plus important dans le groupe épuré ($p=0,002$). Il n'existe pas de diminution de la mortalité que ce soit à J28 ($p = 0,658$), 1 an ($=0,195$) ou 5 ans ($p=0,754$) post transplantation hépatique.

Conclusion : Le recours à l'épuration hépatique, que ce soit dans l'ACLF, n'a pas montré d'impact sur la gestion per-opératoire des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë sévère dans notre cohorte, ni d'impact sur la mortalité globale en post-transplantation hépatique.

Impact on post-liver transplantation morbidity and mortality of pre-transplant artificial liver support in patients with ACLF

Abstract

While liver transplantation (LT) is the definitive curative treatment in patients with decompensated cirrhosis and ACLF, Artificial liver support (ALS) can be used as bridge to stabilize the patient and optimize conditions for the transplantation.

The aim of our study was to evaluate the relevance of using ALS such as Single Pass Albumin Dialysis (SPAD), Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS®), or plasma exchange, in the perioperative and postoperative management of patients with decompensated cirrhosis requiring transplantation.

Materials and Methods : Among the 1021 patients who underwent Liver transplantation between 2011 and 2021, 31 received ALS just before LT. For each patient, we collected demographic data, comorbidities, cirrhosis etiology, complications, decompensation factor, as well as preoperative, perioperative, and postoperative biological data. We then performed a 1:2 matching of patients who received ALS with other transplanted patients; matching as closely as possible based on age, sex, reason for LT, cirrhosis etiology, ACLF grade, and the presence or absence of mechanical ventilation. The primary outcome was mortality at days 28, 1 year, and 5 years after LT

Results : In decompensated cirrhosis patients with ACLF, mortality rates showed no significant differences at 28 days, 1 year or 5 years between patients who receiving ALS compared to the group receiving standard medical treatment (respectively 4.8% vs. 8.7%, $p=0.658$, 26,1% vs. 13%, $p = 0.195$; 33.3% vs. 28.1%, $p=0.754$). In patients received or not ALS, no improvement in number organ failures was observed between the first day of hospitalization and the transplantation ($p=0.157$ in the ACLF group). Only a transient improvement post ALS is observed. Additionally, there were no difference in perioperative management between the groups. The ALS group had a significantly higher rate of surgical reoperations compared control group ($p=0.002$).

Conclusion : In our cohort, the use of ALS in decompensated cirrhosis did not demonstrate any significant impact on the perioperative management overall post-transplantation mortality.

Mots-clés

ACLF, Transplantation hépatique, Épuration hépatique, Mortalité

Key words

ACLF, Liver transplantation, Artificial liver support , Mortality

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie  tudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

A mon jury

Au Professeur LEVESQUE, merci de votre aide précieuse et du temps que vous avez su m'accorder avec une grande pédagogie malgré vos nombreuses obligations. C'est un honneur d'avoir travaillé sous votre aile.

Au docteur, Isaure BRETEAU, pour ton implication dans ce travail, pour ta disponibilité, pour tes conseils précieux.

Au docteur Mathilde BARBAZ, merci pour tout ce que tu m'as appris en réanimation chirurgicale, ta rigueur, ton abnégation, ta sympathie. Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Au docteur Thibault CAMOZZI, pour ton professionnalisme, ton humilité, ton humour, ta bienveillance envers moi durant ces 6 mois à Blois et ton soutien dans mes premiers remplacements. C'est un grand plaisir de t'avoir dans mon jury de thèse.

Au professeur Fabien ESPITALIER, merci d'avoir accepté mon invitation à faire partie de ce jury de thèse et de ton implication dans notre formation en général avec toujours simplicité et accessibilité.

A ma maman, merci d'avoir construite la personne que je suis aujourd'hui. Ta présence au quotidien, tes attentions, ton éducation, tes conseils, ton amour, ton soutien sans faille, te rendent responsable d'une grande partie de ce que je suis. Pour le temps que tu nous as toujours consacré et que tu as encore consacré à ce manuscrit, merci.

A mon papa, mon admiration est immense pour la personne que tu es, au bien que tu fais autour de toi, aux valeurs que tu nous as transmises. Les mots me manquent pour être exhaustive sur tout ce que je te dois. J'espère être à la hauteur de tes exigences.

A tous mes frères et sœurs et au clan que nous formons, ma fierté et mon amour pour vous dépassent l'étoile la plus lointaine qu'il puisse exister.

A Alec, tu es un frère au sens le plus brut du terme, un soutien inconditionnel, un pilier de ma vie. Tes conseils et ta présence ont toujours été précieux.

A Léon, mon rêveur, à nos discussions, nos désaccords insolubles mais argumentés sans relâche (même si tu sais très bien que finalement j'ai toujours raison), à ta manière de croire profondément aux choses, à ton humour.

A Luc, à ta réflexion, ta haine de l'injustice, à nos valeurs communes. Je n'ai qu'une seule hâte c'est que ce soit toi à ma place, dans cette tige trop grande et pas lavée.

A Meg, ma petite sœur devenue si grande, je te souhaite tout le bonheur du monde, que ta vie soit remplie de moments magiques et pleine de sourire.

A Amaury, garde pour toujours cette malice et cette intelligence sociale qui te définissent. Te voir grandir m'émeut, tu es extraordinaire.

A mes grands-parents, ma mamie Jeanne qui met tout son amour dans ses casseroles, merci d'être venue tous les jours du confinement à 16h devant ma porte pour notre pause quotidienne au soleil. Mon papi Alain, en espérant être aussi en forme que toi dans 60 ans.

Ma mamie Claudine pour son esprit, son sens du détail, sa sensibilité.

Mon papi Do duquel mon humour provient probablement.

A tonton Patrick et Diane, merci pour votre présence depuis toujours, la protection que vous m'avez toujours offerte. Je sais que quelque part dans le sud-est, une porte m'est toujours ouverte.

A ma marraine, tata Flo, merci pour toutes tes attentions, tes messages, ta gentillesse.

A mes tantes Brigitte et Catherine, pour votre présence durant ce jour si spécial pour moi, merci de votre bienveillance.

A tonton David et tata Steph, merci d'être à nos côtés depuis toujours, pour votre présence quotidienne et de surcroît en ce jour si spécial pour moi.

A Léa, ma sœur d'une autre maman, un soleil pouvant chasser les nuages et les orages de ma vie avec cette capacité incroyable de tout relativiser, de tout positiver. Sans toi, mon monde serait plus terne, plus gris, et je doute que tu te rendes compte à quel point tu as cette aptitude folle d'apporter de la joie, de la couleur, peu importe où tu passes, peu importe ce que tu fasses. La lumière au bout de mes tunnels, c'est toujours toi.

Ayez une Léa dans vos vies.

A Margaux, ma plus vieille amie, toujours en toile de fond, nous sommes unis par un fil de soie indéfectible. Merci d'avoir su rester à mes côtés durant toutes ces années, nous avons grandi, nous avons muri, mais sommes restées sur le même chemin de la vie.

A Yacine, sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui, merci pour le rôle majeur que tu as joué dans ma vie, à savoir m'aider et me pousser à réussir ma première année de médecine en étant tous les jours assis à mes côtés en salle silence. J'ai un respect profond et un amour certain pour la personne que tu es, mon Will, mon ami, ta Dolly.

A Rodolphe, mon Rody, une partie de mon cœur t'appartient. C'est une amitié sans vague, sans cicatrice, emprunt d'une honnêteté rare. Aucun mot ne serait assez fort ici pour exprimer à quel point l'amour que je te porte est indéfectible. Nos discussions profondes sur la vie, ton intelligence sociale, avec un questionnement permanent sur ce qui nous entoure me permettent chaque jour un peu plus de grandir. Je ne sais pas si il existe quelqu'un sur cette planète plus fière que moi de toi, de ton évolution professionnelle, ton habilité à rebondir de toute situation pour t'élever encore plus haut.

A Mat, jamais je n'aurai pensé que quelqu'un devienne si important pour moi. Depuis presque 10 ans, pas une journée ne se passe ou presque sans donner un petit signe de vie à l'autre. Tu me connais par cœur et je crois que tu sais déjà tout ce que je pense, merci d'être là.

A Guillaume, mon Paxou, merci pour tous nos moments passés ensemble, pour ton amitié qui m'est précieuse, pour la construction de notre groupe et surtout pour ton second degré qui a su se peaufiner au cours de toutes ces années. Je suis partie de Nancy l'esprit lourd d'être loin de vous, mais sans aucun doute quant à la pérennité de notre relation. Sois en sûr, tu es loin des yeux mais tout prêt de mon cœur.

A Alex, j'entends ton rire en écrivant ces mots. Il est emprunt d'une pudeur certaine, sans grande déclaration je sais que je suis « ta copine », alors surtout merci à toi d'être mon copain sur lequel je peux compter en toute circonstance. Tu as la faculté immense d'être truffé de petites intentions en faisant attention à ceux qui t'entourent. Tes valeurs d'amitiés me sont précieuses.

A Marine, merci au destin de t'avoir mis à la croisée de mon chemin. L'évidence a toujours définie notre amitié. Les textos n'ont même pas besoin d'un bonjour, les appels n'ont pas besoin d'être justifiés, et les déclarations sont pudiques mais pleines d'amour et de respect.

A Lucille, derrière une carapace un peu coriace se cache l'extraordinaire personne que tu es. Merci de m'avoir laissé avoir accès à tout ça, ton oreille est toujours très attentive, très réactive. Ton esprit et ton intelligence enrobés par ta bonne humeur permanente m'ont toujours rendu heureuse d'être à tes côtés. Oui, à tes côtes, au bout de la table, en tapant des mains comme les deux tantes que nous sommes.

A Ferdi, merci de m'entourer de ton amitié, de ton honnêteté, de ta réflexion. Tu as sur le monde qui t'entoure une image claire, un recul permanent de manière épatante. Tes mots guérissent les maux. Merci d'être dans ma vie.

A Clem, quand la rencontre de deux esprits forment des paillettes. Nous sommes un feu d'artifice de paillettes. A tes cotes, la vie prend vie, la vie est intense, chaque seconde est vécue au sens propre et pure, tu donnes sens au temps qui passe. Merci d'avoir accepté d'être mon amie.

A Pops, que les moments passés à tes côtés sont doux et faciles ! A nos soirées jusqu'au petit matin, à ce week-end à l'île de ré, à ces moments à chiller sur ce beau canapé bleu. Ne doute jamais de la personne extraordinaire que tu es ma popsi.

A Fougou, heureusement que j'ai fait ma demande pour être ton amie en P2 car nous n'aurions probablement pas tous ces souvenirs, cops un jour, cops toujours ! Que ce soit avec la fougou qui reste jusqu'au bout de la nuit ou avec la fougou qui reste au fond de son lit en pyjama mignon.

A Greg, mon pote, je n'ai pas souvenir de m'être ennuyé un instant à tes côtés. Merci pour tous ces hoodies prêtés pendant les longues soirées d'été, pour tous ces moments partagés, pour ton cœur immense, pour ta sensibilité.

A Juliette, à toutes ces heures passées ensemble, à nos révisions, à nos discussions, à nos pleurs, à nos joies. Il faudrait trinquer des heures entières pour célébrer toutes ces choses qui nous réunissent. Ton abnégation dans le travail m'épate et malgré tout tu n'en oublies jamais tes amis.

A Nass, il existe certains amis pour lesquels l'amour est immuable peu importe les vagues, les tempêtes, tu fais partie de ceux-ci. Notre amitié est à l'abri dans une solide maison en brique que rien ne pourra ébranler. To the moon and back.

A Théo, à ta jugulaire externe, à ton rire, au surnom de petite terreur que tu m'as donné (sans raison évidente), désormais je rigole avant même que tu n'ai prononcé quoi que ce soit. C'est une force incroyable.

A Clara, des chorégraphies technotik dans la cour de récré jusqu'à aujourd'hui, le temps est passé si vite. Et tu n'as pas changé, enfin heureusement si, de coupe de cheveux. Merci pistache avec une grosse tache d'être toujours là dans les moments importants, big bisous bien baveux.

A Félicie, la vie nous a fait vivre quelques turbulences mais je suis si fière de voir où ces tempêtes t'ont menées. Tu es paisible, apaisée sans avoir foncièrement changée mais en ayant appris. Merci beaucoup pour ces longues années à mes côtés, de la sixième mauve jusqu'à aujourd'hui !

A mon Elise, tu as toujours été mon pas de côté dans la vie, celle qui m'aide à prendre du recul. Tu es une amie toujours présente dans l'ombre, tu connais presque tout de moi depuis 15 ans maintenant. Tu as une douceur, une maturité, une force, des convictions et un altruisme que j'ai toujours admiré.

A Philoche, merci pour tout ce que nous partageons depuis quelques années, merci de me cultiver un peu plus chaque jour, merci d'être si moteur dans notre groupe, merci de m'avoir offert ton amitié et merci de me laisser gagner de temps en temps au squash.

A Clem, c'est bien la première fois que je rencontre quelqu'un plus maladroite, plus tête en l'air et qui le prend aussi bien que moi. Merci de me rassurer sur ma condition. A tous ces gens inconnus dont tu nous parles comme si nous avions pris un verre avec hier, tu es entière, positive et si drôle, merci pour tout. Et puis PO, merci de ne mettre aucune confiance sur notre capacité à ne rien casser avec Clem !

A Jul, pour ta classe naturelle, ta culture, ta discrétion pas si discrète, ton intelligence, ton rire que j'entends encore résonner tant il est communicatif.

A Ariane, ta délicatesse permanente, ta douceur, ta bienveillance sur les gens, sur le monde et ta sensibilité profonde me sont précieux.

A Soph, merci d'avoir accepté ce premier verre, ce premier pas. Tout a été évident après cela, je sais que je peux compter sur toi peu importe où tu sois, j'ai tellement hâte de continuer à vivre cette amitié avec toi, la vie nous réserve encore pleins de beaux moments j'en suis certaine. Fini le FOMO, nous ne manquerons rien ! Je suis déjà nostalgique de demain.

A Eno, au monde merveilleux du déguisement que tu m'as fait découvrir, j'ai pour toujours le souvenir de toi en Marsupilami. Merci pour ta légèreté, ta franchise, tes anecdotes, alors évidemment merci aussi à toi, Max, pour les histoires toujours plus folles les unes que les autres, ton intérêt envers tous les sujets de la société m'impressionne. Vivement 2026 !

A Léo, merci d'avoir contribué au travail de mes abdominaux depuis ces dernières années, je ne peux pas dire que tu me tires vraiment vers le haut mais depuis le bas, on s'amuse bien.

A Léandre, merci de m'avoir tant appris sur la vie, sur moi, sur tout. Merci pour tous ces moments passés, pour toutes ces conversations, ces jolis moments fait de fromages de chèvre, de charcuterie et de balade à l'océan. Tu as changé plus de choses que tu ne le penses, merci pour tout.

A Alice, si l'honnêteté avait un visage ce serait probablement le tien, merci pour ta franchise, ton amitié, nos points communs sont tellement plus nombreux que ce que l'on aurait pu imaginer. Tous les moments passés à tes côtés ici ou à l'autre bout de la planète sont sains et simples.

A Jon, tu fais partie de ces gens qui manquaient à ma vie avant notre rencontre sans que j'en ai conscience. La colocation avec toi est un bonheur, tu rends mes journées plus belles, plus joyeuses, pas un jour ne passe sans que je ne ris aux éclats. Et puis après tu râles parce que ma tasse traîne encore dans la salle de bain, alors je ris à nouveau, et tout recommence.

A Théo, coach pouf, pouffiasse, mon désormais colocataire mais néanmoins ami. Je suis épatée de la facilité avec laquelle notre amitié s'est développée. Tout est d'un naturel déroutant, tu as une capacité à faire attention à ceux qui t'entourent, à être soucieux du bonheur des autres, et c'est une qualité folle.

A bravo l'équipe, Anne, Léa, Sarah, Arthur, Théo, Jon, Mathieu, François, Anaïs, Philippine, Alice, Clément, quel heureux hasard formons nous ! Évidemment pas les meilleurs, mais les moins chers et les plus sympas.

A Elo, à tous les moments passés ensemble passés et à venir, merci d'avoir participé au bonheur de Jon en lui laissant Mowgli !

A Claire, à cette amitié respectueuse, sincère. Merci pour toutes ces réflexions que tu m'apportes au quotidien sur le passé, le présent et le futur. Que ce soit autour d'un bon repas, d'une bouteille bien choisie, ou d'une conversation riche en rires, tu sais rendre chaque instant plus savoureux.

A la colloc de Momo, Anaïs, Léa, Alice et Gloups bien sûr, les moments vécus la bas nous appartiennent pour l'éternité.

A Léa, mon amie, ma co-interne la plus fidèle, avoir grandie avec toi en tant qu'interne est un immense plaisir. A ces années de colocation, d'amitié, t'avoir à mes côtés me rassure, ta rigueur m'épate. Il y aura toujours une place pour toi à mes côtés, te voir heureuse m'épanouie et je suis immensément fière pour tout ce que tu as accompli ces dernières années.

A Anaïs, Ana, jamais ne n'aurait pensé écrire ces mots la première fois que je t'ai vu. Et pourtant, quelle amitié ! La place que tu as prise est immense, des soirées à discuter jusqu'à celles finissant au lever du soleil, tu es toujours là et il me semble que l'avenir nous réserve encore de belles aventures. Merci d'être à mes côtés où que tu sois.

A Alice, tu es un soleil à toi seule. La nostalgie est palpable lorsque je repense à nos débuts, à Chartres, à tout le quotidien partagé, le sport, les soirées, les salades et les potins. Merci pour cette amitié qui s'est baladée de Tours, aux Facetime en Nouvelle-Calédonie, à la réunion et bien plus encore.

A Benjamin, mon babe, je ne me souviens même plus de la dernière fois où je t'ai appelé par ton prénom. De notre rencontre au premier semestre à aujourd'hui, que le temps s'est écoulé si vite. Ta sensibilité m'émeut, ton franc parler, ta joie de vivre font de toi un ami hors norme.

A la réanimation pédiatrique de Bordeaux qui m'a fait découvrir d'autres horizons, d'autres manières de travailler et de laquelle j'ai beaucoup appris. Particulièrement au Drs KLIFA, NAVION, BOUHAMED, ROUSSEAU, CHARYERE, SOUKUP, GUICHOUX et ROS.

A tous mes chefs tourangeaux qui m'ont formés, qui ont été patients et pédagogues et qui continuent à l'être. Merci particulièrement au Drs Brice FERMIER, Anne-Charlotte TELLIER, Mathilde BARBAZ, Martin CAILLOCE, Julien LEMAREC, Julien GROUILLE, Lucas REBOUL, Hend BEN LAKHAL, Ohan GARROIS, Laura LUCAS, Stéphanie TRICOCHÉ, Walid CHATEAUNEUF, Victor ALLOSSERY, Mathias RETTORAY, Anne LEBRIN, Stéphanie BERNARDEAU, Malik ZEBOUCHI, Nicolas TARTRAT.

A tous les IAD qui m'ont tant appris, fort de leur expérience.

A tous ceux qui sont passés, qui sont partis, qui m'ont aidés dans ces études longues et besogneuses, qui ont mis des étoiles dans mes nuits et éclairés mes jours, par leur bienveillance et leur amour, merci à eux.

A toi que j'ai oublié, si tu lis ces mots c'est qu'un bout de ma vie s'est écrit à tes côtés, merci pour ça.

Bravo d'être allé au bout de ces remerciements qui étaient extrêmement longs mais plein d'éloges, simplement pour vous donner envie de lire la suite.

Table des matières

I- ABRÉVIATIONS	16
II- INTRODUCTION	17
1- LE FOIE	17
2- LA CIRRHOSE	18
A- HISTOIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE	18
B – HISTOIRE NATURELLE ET COMPLICATIONS	19
3- ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE	29
4- LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE	36
A- HISTOIRE ET DEFINITION.....	36
B- L’ATTRIBUTION DES GREFFONS.....	37
C- L’ENJEU DE LA TRANSPLANTATION DANS LE CADRE DE L’ACLF.....	38
D - EMMENER LES PATIENTS EN ACLF A LA TH	41
5- LA SUPPLEANCE HEPATIQUE	43
A- DIALYSE A L’ALBUMINE.....	44
B- LES ECHANGES PLASMATIQUES.....	48
C- SYSTEMES BIO-ARTIFICIELS.....	51
6 - LES HYPOTHESES DE RECHERCHE	52
III - MATÉRIEL ET MÉTHODES	53
1 - RECUEIL DES DONNÉES	53
2- PARAMÈTRES D’ÉTUDES	55
3- ANALYSE STATISTIQUE	55
IV - RÉSULTATS	56
1- DESCRIPTION DE LA COHORTE	56
A - EVALUATION DE L’EFFET DE LA SUPPLEANCE D’ORGANE SUR LES DEFAILLANCES AVANT LA TH	59
B - EN PER-OPERATOIRE	62
C - EN POST-OPERATOIRE.....	63
D – L’IMPACT SUR LA MORTALITE	65
V- DISCUSSION	66
LIMITES DE L’ÉTUDE	68
VI- CONCLUSION	70
VII- OUVERTURE	70
VIII - RÉFÉRENCES	71

I- ABRÉVIATIONS

ABM : agence de biomédecine
ACLF : acute on chronic liver failure
ADH : Hormone anti diurétique
aFP : alpha foetoprotéine
ALF : Acute liver Failure
APASL : Asian pacific association for the study of the liver
CHC : carcinome hépato cellulaire
DFG : débit de filtration glomérulaire
EASL-CLIF : European Association for the Study of Chronic Liver Failure
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IHA : Insuffisance hépatique aigue
IMC : indice de masse corporelle
IQR : interquartile range
MARS : Molecular Adsorbents Recirculating system
MELD : Model of End Stage Liver Disease
NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis
PFC : Plasma frais congelé
SHR : syndrome hépato-rénal
SOFA : Séquential Organl Failure Assessment
SPAD : Single Pass Albumin System
SRAA : Systeme rénine angiotensine aldosterone
TH : Transplantation hépatique
TIPS : Transjugulair intrahépatc portosystémic shunt
TP : Taux de prothrombine
TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury
UNOS : United Network for Organ Sharing

II- INTRODUCTION

1- LE FOIE

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme avec un poids variant de 1 à 1,5kg chez l'adulte, c'est aussi un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4L/mn de sang en moyenne.

La vascularisation provient de deux sources distinctes, à la fois artérielle avec l'artère hépatique et veineuse avec la veine porte drainant toutes les veines digestives (mésentériques) et spléniques.

Les flux veineux et artériels représentent respectivement 70% et 30% de la vascularisation, se mêlant au sein des capillaires sinusoides, dont l'endothélium fenêtré, permettant ainsi les échanges avec les hépatocytes en charge de la plupart des fonctions métaboliques du foie.

Le sang est alors filtré par le foie avant d'être acheminé jusqu'à l'oreillette droite par la veine cave inférieure via les veines sus- hépatiques (Figure 1).

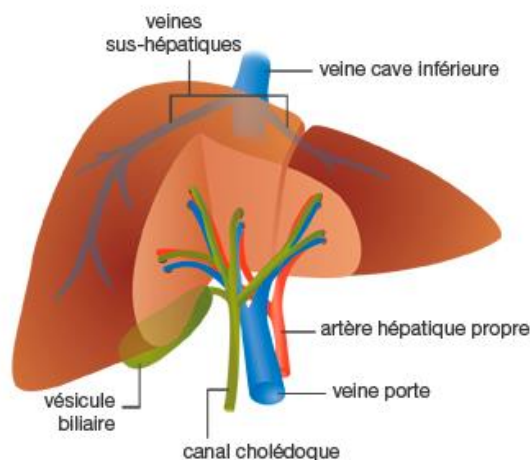


Figure 1 : Le foie et sa vascularisation

Le foie est un organe ayant de nombreuses fonctions mais nous pouvons en retenir quatre principales à savoir : le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion, la dégradation des substances toxiques, la synthèse de la plupart des protéines du sang et la production de la bile.

En effet, il lui incombe notamment le métabolisme glucidique puisqu'il stocke les glucides (fructose, glucose, galactose) au sein de ses cellules appelées des hépatocytes puis en fonction des besoins de l'organisme il est capable de transformer le glycogène en glucose puis de le libérer au sein de la circulation sanguine. Si les réserves en glycogène sont épuisées,

les cellules hépatiques peuvent même synthétiser du glucose à partir des acides aminés. On parle alors de néo-glucogénèse.

Une autre de ses fonctions est le métabolisme lipidique. Les lipides sont transformés en triglycérides puis stockés au sein des cellules hépatiques. Tout comme les glucides, selon les besoins de l'organisme, le foie est capable de diviser les triglycérides en acides gras.

Le foie a aussi un rôle dans la synthèse des protéines sanguines notamment l'albumine, toutes les globines (hémoglobines, globuline ...) et les facteurs de la coagulation.

En plus des fonctions de synthèse, le foie comporte des fonctions de détoxification. En effet, certaines substances arrivant au foie sont toxiques pour l'organisme. Et il est primordial de dégrader ces substances en produits non toxiques.

Elles sont soit liposolubles et ainsi sont reversées dans la bile puis dans l'intestin, et éliminées dans les selles, soit hydrosolubles et transportées par le sang puis éliminées dans les urines. A titre d'exemple, l'alcool ingéré parvient au foie pour l'essentiel. Il est absorbé par les cellules hépatiques pour être transformé en acétaldéhyde puis en acétate. Ces substances sont reversées dans le sang et éliminées par la voie rénale. Mais l'éthanol et l'acétaldéhyde ont un effet toxique sur les cellules hépatiques avec des propriétés chimiques qui perturbent gravement leur fonctionnement et entraînent de la stéatose hépatique.

Le foie a en outre, un rôle dans le cycle de la décomposition de l'hémoglobine avec une durée de vie des globules rouges en moyenne de 120 jours. A l'issue de cette période, ils sont détruits dans la rate où la dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre. La bilirubine libre est toxique et possède une couleur jaune caractéristique. Elle parvient au foie par voie sanguine pour y être transformée en bilirubine conjuguée, non toxique. Cette dernière est déversée dans la bile puis est éliminée par le tube digestif.

2- LA CIRRHOSE

A- HISTOIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie décrite au début du 19^{ème} siècle avec un terme provenant du mot « khirros » qui signifie couleur orangée, en référence à la teinte jaune-orangé du foie cirrhotique. En France, il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique comme en atteste la prévalence estimée de 2000 à 3300 cas par million d'habitants avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitant.

La cirrhose et ses complications sont responsables d'environ 15000 décès chaque année chez des patients relativement jeunes (âge moyen 55 ans).

Dans plus de 60% des cas, elle concerne les hommes et il s'agit de la 11^{ème} cause de décès, voir même la 3^{ème} si nous considérons la population des 45-64 ans.

Trois étiologies principales représentent plus de 90% des cas de cirrhose.

- La consommation excessive d'alcool reste l'étiologie la plus fréquente, de 50 à 75%.
- La NASH (Non Alcoholic Steato Hepatitis) survenant chez des patients présentant un syndrome métabolique. Ce syndrome associe divers troubles d'origine glucidique (diabète de type 2 avec résistance à l'insuline), lipidique ou vasculaire associés à un surpoids ou obésité. La stéatohépatite non alcoolique se traduit alors par une accumulation de graisses dans le foie (stéatose) associée à une inflammation du foie (hépatite) pouvant évoluer vers la fibrose puis la cirrhose.
- Une hépatite virale chronique peut être en cause, l'hépatite C chronique plus fréquemment que l'hépatite B chronique.

B – HISTOIRE NATURELLE ET COMPLICATIONS

La cirrhose correspond à l'évolution naturelle cicatricielle irréversible de toute maladie chronique du foie, c'est la conséquence d'une inflammation chronique du foie. La définition est **histologique** avec un processus diffus caractérisé par une fibrose annulaire (Figure 2) qui bouleverse l'architecture lobulaire normale du foie délimitant des nodules de régénération.

Le diagnostic se fait différemment selon le stade de la maladie.

Chez les patients suspectés d'avoir une cirrhose compensée par exemple, le but est de quantifier le degré de fibrose hépatique, dépister la présence d'une hypertension portale et de déterminer l'étiologie. La fibrose hépatique est qualifiée en 4 stades. La biopsie hépatique est le gold standard.

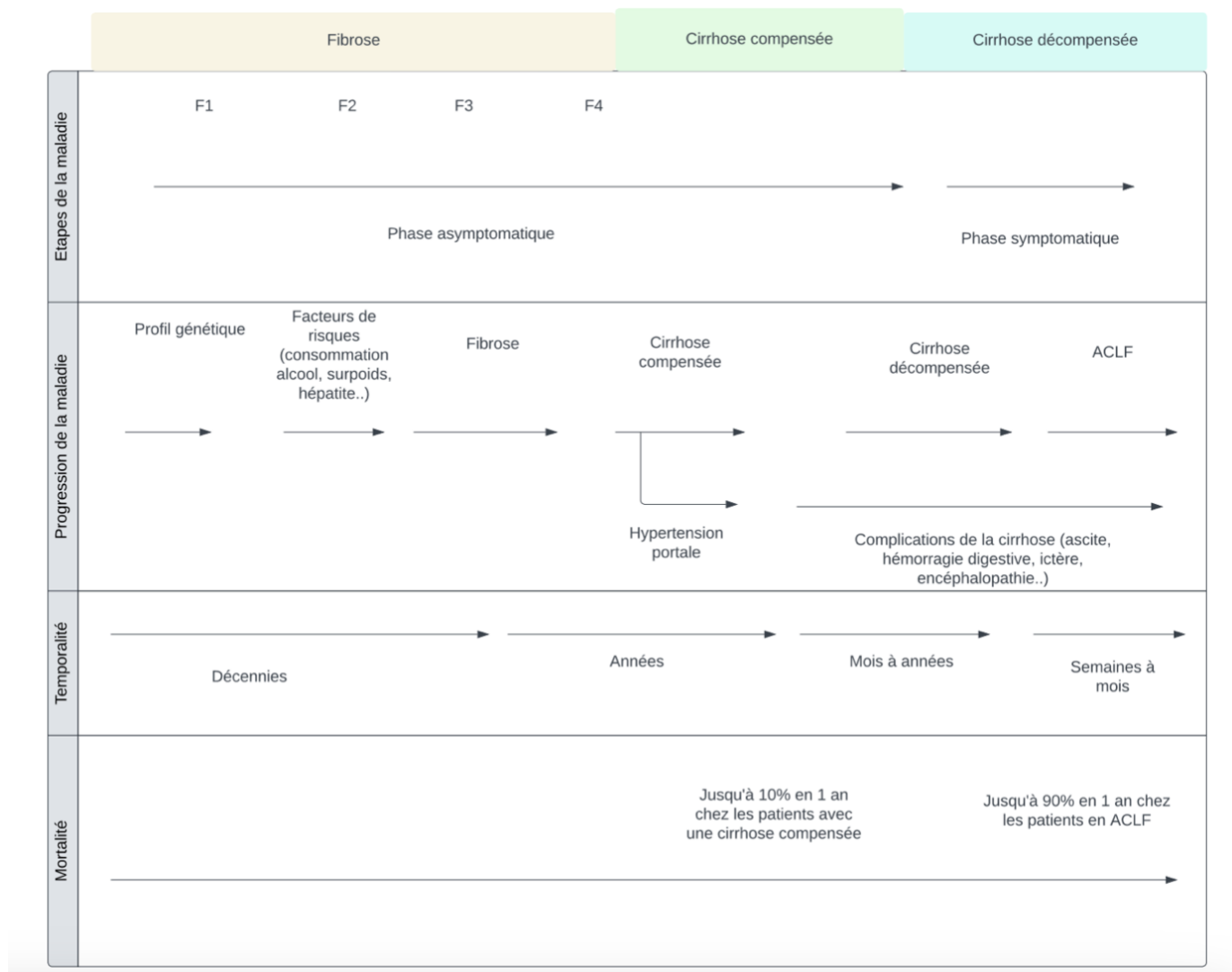


Figure 2 : Histoire naturelle de la cirrhose

Les anomalies histologiques mènent donc à une modification de l'angio-architecture hépatique ce qui augmente les résistances du réseau portal.

L'augmentation de la pression portale due à des résistances vasculaires intra-hépatiques plus importantes engendre des anomalies circulatoires avec principalement une vasodilatation splanchnique ce qui augmente le flux sanguin avec pour conséquence une hypertension portale.

Parce que la **circulation splanchnique** représente 25% des résistances de la circulation systémique, la dilatation splanchnique progressive engendre une activation du système vasoconstricteur humoral (SRAA, ADH, système sympathique). Le but de ces systèmes est de diminuer la vasodilatation. Ceci a pour conséquence une rétention d'eau et de sodium avec une augmentation du volume plasmatique dont une partie peut se retrouver en intra péritonéal, c'est l'ascite.

Avec la progression de la maladie, il peut apparaître une vasoconstriction importante rénale puis une insuffisance rénale entraînant alors un syndrome hépatorénal et une défaillance rénale majeure.

De même au **niveau cardiaque**, il résulte une augmentation du volume plasmatique s'en suit une hyperkinésie cardiaque avec un flux splanchnique d'autant plus important ce qui majore l'hypertension portale.

Malgré une élévation du débit cardiaque, le patient atteint de cirrhose peut avoir une fonction systolique et diastolique altérée, ainsi que des troubles électrophysiologiques de la conduction l'exposant à une insuffisance cardiaque lors de stress physiologique ou chirurgical.

Cette situation est appelée la **cardiomyopathie du cirrhotique**. Il est important de noter que la cardiomyopathie chez le cirrhotique est un phénomène latent, infraclinique, qui est difficile à reconnaître cliniquement en dehors d'un stimulus de stress. Cela étant expliqué par la diminution de la post charge ventriculaire, secondaire à la vasodilatation périphérique propre au malade cirrhotique. Le patient se trouve de ce fait, naturellement protégé d'une insuffisance cardiaque. En revanche, lors d'un stress, une insuffisance cardiaque survient à des degrés divers selon l'évènement primaire en cause.

Trois anomalies majeures caractérisent la cardiomyopathie cirrhotique : une dysfonction systolique, une dysfonction diastolique, ainsi que des anomalies électrophysiologiques conduisant à un allongement de l'intervalle QT.

- La dysfonction systolique tout d'abord, se manifeste par une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ne s'accompagnant pas de l'augmentation attendue de l'index cardiaque ni de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Les patients cirrhotiques montrant une réponse B-adrénergique inotrope et chronotrope diminuée. Il existe aussi des anomalies morphologiques des cavités cardiaques avec une hypertrophie ventriculaire gauche et un épaississement du septum interventriculaire secondaire à la surcharge hémodynamique et à l'activation du système neuroendocrine.
- La dysfonction diastolique, se manifeste quant à elle par une rigidité accrue ainsi que par une hypertrophie du ventricule gauche soit une diminution de la compliance ventriculaire, affectant ainsi son remplissage.
- Enfin, trois anomalies électrophysiologiques sont observées chez le patient cirrhotique : un allongement de l'intervalle QT, une incompétence chronotrope ainsi qu'une dissociation électromécanique.

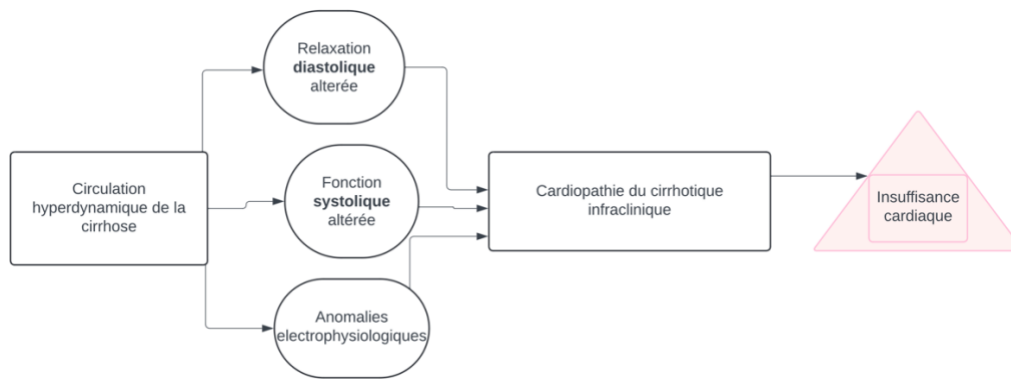


Figure 3 : Physiopathologie de l'atteinte cardiaque chez le cirrhotique

L'augmentation de la pression portale a aussi pour conséquence une circulation collatérale à des sites carrefours de la circulation portale et systémique comme la jonction gastro-œsophagienne.

L'activation de l'angiotensine permet d'autant plus la formation de nouveaux shunts. **Les shunts porto-systémiques** contribuent aussi à l'encéphalopathie hépatique en ne permettant pas l'élimination de l'ammoniaque par le foie.

A côté des phénomènes d'hypertension portale, la cirrhose a des conséquences physiopathologiques comme **l'insuffisance hépatocellulaire** par une diminution de la masse fonctionnelle hépatocytaire entraînant une diminution de la fonction de synthèse avec un TP bas, une hypocholestérolémie, une hypoalbuminémie, un facteur V bas mais aussi une diminution de la fonction d'épuration et des fonctions biliaires.

Notamment une diminution du catabolisme des œstrogènes, une diminution de l'épuration des médicaments à élimination biliaire, diminution de l'épuration des substances produites par l'organisme comme l'ammoniaque mais aussi un ictère à bilirubine mixte.

La cirrhose évolue en deux phases distinctes et successives.

La première dite **cirrhose compensée**, asymptomatique avec aucun signe fonctionnel, un diagnostic peut être évoqué lors d'un examen clinique ou biologique. Cette phase dure 1 à 10 ans.

Puis s'en suit la phase de **cirrhose décompensée** avec ses complications inhérentes (Figure 5)

Les cinq complications principales de la cirrhose sont :

- L'ascite
- L'hémorragie digestive haute par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques,
- L'encéphalopathie hépatique,
- L'infection spontanée du liquide d'ascite
- Le syndrome hépato rénal

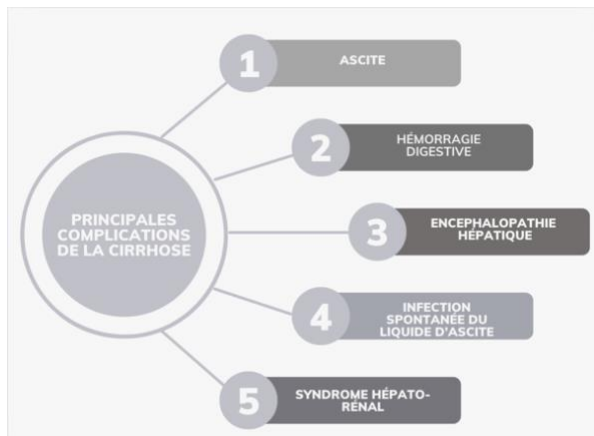


Figure 3 : Principales complications de la cirrhose

Les complications de l'hypertension portale sont marquées tout d'abord par **l'ascite**.

L'ascite est identifiée par une augmentation du périmètre abdominal et un inconfort. Elle est gradée de 1 à 3.

Après l'ascite, les **hémorragies digestives** sont la seconde complication la plus commune. Le saignement des varices œsophagiennes constitue une urgence médicale avec un risque de mortalité d'environ 20%, d'autant plus s'il existe une infection. En effet, la prévention et le traitement des infections bactériennes a montré une amélioration de la survie.

L'encéphalopathie hépatique est définie par le spectre d'anomalies neuropsychiatriques potentiellement réversibles et est incombée à la dysfonction hépatique, au shunt porto systémique ou aux deux et est gradé de 0 à 4 avec un stade 4 correspondant au coma. Elle se développe chez 30 à 45% des patients cirrhotiques et chez 10 à 50% après la mise en place d'un TIPS (Transjugular Intrahépatique Portosystémique Shunt) (Figure 4). Le TIPS étant une endoprothèse métallique mis en place entre le tronc porte et l'artère hépatique afin de réaliser un shunt et diminuer l'hypertension portale. Toutefois le sang est alors moins filtré par le foie et cela peut engendrer un tableau d'encéphalopathie hépatique. Un grade d'encéphalopathie > 3 est considéré comme une défaillance neurologique selon *Moreau et al.*

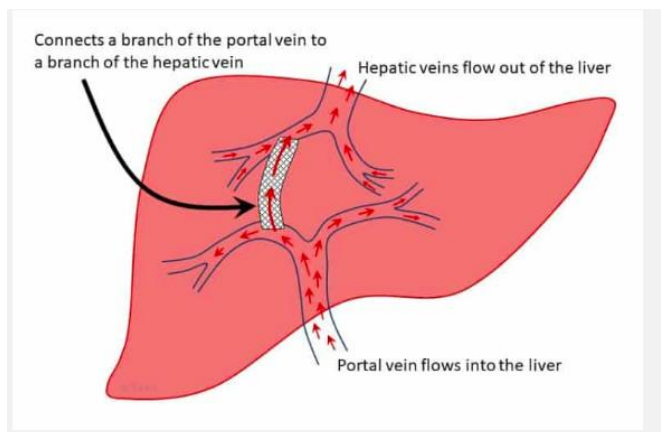


Figure 4 : Principe d'un TIPS (Transjugular intra hépatic portosystemic shunt)

Quant à l'**insuffisance rénale**, sa prévalence est de 30 à 50% des patients hospitalisés avec une décompensation cirrhotique et est marquée par une augmentation de la mortalité.

Elle est définie par une augmentation de la créatinine supérieure à 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures ou un pourcentage d'augmentation supérieure ou égal à 50% de la valeur de référence.

Les étiologies sont diverses : pré-rénale, **syndrome hépatorénal**, post rénale. Il existe par ailleurs des glomérulopathies mais la plupart du temps il s'agit de nécroses tubulaires aiguës sur choc septique ou néphrotoxicité par exemple.

Le syndrome hépatorénal est une forme qui se développe chez les patients ayant une cirrhose avancée et est souvent associé à d'autres complications de la maladie. Il survient par une diminution du flux sanguin rénal menant à une diminution du débit de filtration glomérulaire. L'hypotension est le signe clinique principal.

Le syndrome hépatorénal est un syndrome particulier d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle spécifique ne répondant pas au remplissage vasculaire.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui doit être évoqué en cas :

- de cirrhose avec ascite
- d'insuffisance rénale aiguë biologique avec une créatininémie $> 133 \mu\text{mol/L}$ ne s'améliorant pas après au moins deux jours d'arrêt des diurétiques et un remplissage par albumine à 1g/kg.
- en absence de choc et en absence de traitements néphrotoxiques et en l'absence d'argument pour une anomalie rénale parenchymateuse.

L'élément clé de la physiopathologie tient dans la vasoconstriction intra rénale, résultant de divers mécanismes (Figure 5).

Le principal est lié à la vasodilatation artérielle splanchnique majeure liée à l'hypertension portale, responsable d'une hypovolémie systémique décrit plus haut.

L'hypertension portale de la cirrhose est associée à une vasodilatation artérielle splanchnique induite par une synthèse locale essentiellement de monoxyde d'azote et de prostaglandines. Le tonus vasculaire intra rénal est alors augmenté par différents systèmes adaptatifs (système rénine angiotensine aldostérone, système nerveux sympathique, arginine-vasopressine, autres) entraînant une diminution du débit de perfusion rénale et du DFG sans atteinte organique.

On observe alors une hyperdynamie avec augmentation de l'index cardiaque et résistances vasculaires systémiques effondrées. La pression artérielle et donc la pression de perfusion rénale baissent.

D'autres facteurs peuvent s'ajouter à ces modifications systémiques.

Le SHR survient toujours sur une cirrhose décompensée contemporaine d'une production d'ascite importante. Cette ascite via l'augmentation de la pression abdominale est également responsable d'une baisse du flux sanguin rénal. Au stade très avancé de la cirrhose, il semble que l'adaptation cardiocirculatoire s'épuise et qu'une authentique dysfonction cardiaque systolique apparaisse.

Les traitements vasoconstricteurs sont actuellement les traitements de référence du SHR. Le seul traitement définitif du SHR est la transplantation hépatique.

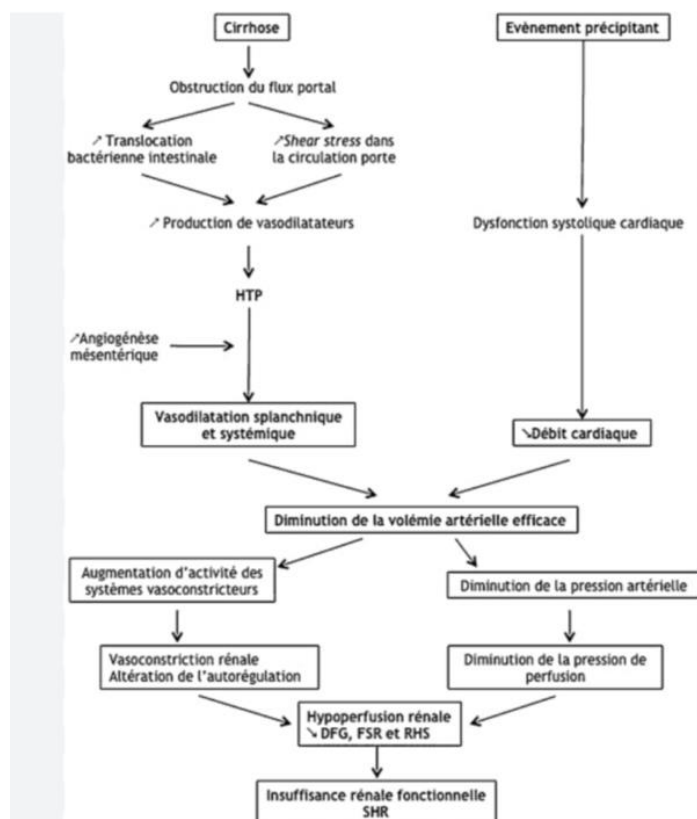


Figure 5 : Physiopathologie du syndrome hépato rénal

Les patients cirrhotiques ont aussi deux à six fois plus de chance de développer **un sepsis**. Les infections bactériennes sont des causes fréquentes de motifs d'admission à l'hôpital et quadruplent la probabilité de mortalité car souvent cela mène à une dysfonction des autres organes. Il s'agit souvent

- d'infection urinaire,
- d'infection du liquide d'ascite,
- de pneumonie,
- d'infection cutanée.

Ainsi, alors que le risque de mortalité du choc septique dans la population générale s'élève à 40% environ, elle s'approche plutôt des 70% chez les patients cirrhotiques.

Cette surmortalité est liée à une dysfonction immunitaire associée à la maladie combinant une immuno-paralysie avec une altération de la réponse aux pathogènes et une inflammation systémique excessive responsable de lésions tissulaires favorisant les défaillances d'organes. Ce risque infectieux est aussi dû à une dénutrition retrouvée chez près de 70% des patients atteints de cirrhose sévère.

Il existe aussi **des complications pulmonaires** à la cirrhose avec une prévalence :

- **Du syndrome hépato pulmonaire** estimé entre 4 et 47% de patients atteints de cirrhose et est caractérisé par des dilatations vasculaires intrapulmonaires. Il en résulte une hypoxémie et l'oxygénothérapie au long cours peut être nécessaire. La mortalité est de 40% à 3 mois.

La transplantation hépatique s'avère être le seul traitement curatif permettant la réversibilité partielle ou complète des troubles dans 70% des cas.

- **De l'hypertension porto pulmonaire** est l'autre grande complication pulmonaire liée à la cirrhose. Sa prévalence est de 2 à 8% des patients atteints de cirrhose. Le déséquilibre entre les agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs peut être responsable d'une angiogénèse anormale et d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. La médiane de survie est alors de 6 mois avec un taux de survie < 10% en 5 ans.

Sur le plan oncologique, **le carcinome hépato cellulaire** peut compliquer une cirrhose quelle que soit son origine. Cependant il évolue pour son propre compte et n'est pas en lien avec le stade de fibrose. La transplantation hépatique est un traitement curatif du CHC et de la cirrhose.

Les règles de transplantabilité d'un patient atteint de CHC sont définies pour que la survie à 5 ans soit équivalente à celle des patients transplantés pour une pathologie bénigne. Des

critères ont été décrits, dits les critères de Milan, pour que la survie à 5 ans soit d'environ 80%. La transplantation hépatique est proposée aux malades ayant une tumeur unique de 5cm (sans envahissement vasculaire et sans métastase extra hépatique) ou 3 tumeurs dont le diamètre maximal ne dépasse pas 3 cm. Même si une extension de ces critères est régulièrement proposée, la majorité des centres français transplantent avec ces critères. D'autres facteurs pronostiques peuvent être pris en compte. Un taux d'Alpha-Foeto-Protéine (α FP) supérieur à 500 ng/ml ou une cinétique d'augmentation du taux d' α FP de plus de 15 ng/mL/mois sont des facteurs indépendants de mauvais pronostics.

La malnutrition et par conséquent, **la sarcopénie** évolue en parallèle de la sévérité de la cirrhose. Le tissu adipeux et la masse musculaire peuvent tous les deux être diminués chez ces patients. La malnutrition est présente chez plus de 50% des patients ayant une cirrhose décompensée et est associée avec une augmentation de la probabilité de l'apparition d'autres complications comme les infections bactériennes ou l'encéphalopathie hépatique avec une augmentation de la mortalité. En considérant sa fréquence élevée et son poids sur le pronostic, une prise en charge nutritionnelle est recommandée chez tous les cirrhotiques décompensés. Un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 18,5 associé à une cirrhose avancée sont des facteurs prédictifs de sarcopénie et malnutrition. La dénutrition est un mécanisme multifactoriel par une diminution des apports, malabsorption, maldigestion des nutriments, altérations des métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques avec une mesure objective compliquée puisque l'albuminémie et la pré albuminémie ne sont pas adaptées dans ce contexte d'hépatopathie.

La cirrhose est aussi associée à une augmentation du risque de **thrombose veineuse portale** avec une prévalence croissante selon la sévérité de la cirrhose de 10% chez les patients avec une cirrhose compensée à 26% chez les candidats à une transplantation. La maladie entraîne une diminution des facteurs à la fois pro- mais aussi anti-coagulant avec une augmentation du facteur VIII et du facteur de Willebrand. Toutefois, les patients avec une cirrhose avancée sont souvent dans un état pro thrombotique, associé à une diminution de la vélocité du flux portal facilite les thromboses. Aussi, théoriquement, la thrombose portale augmente aussi la pression portale et donc le risque de complications sans savoir si la thrombose veineuse portale contribue à la décompensation ou s'il s'agit simplement de la manifestation d'une maladie avancée.

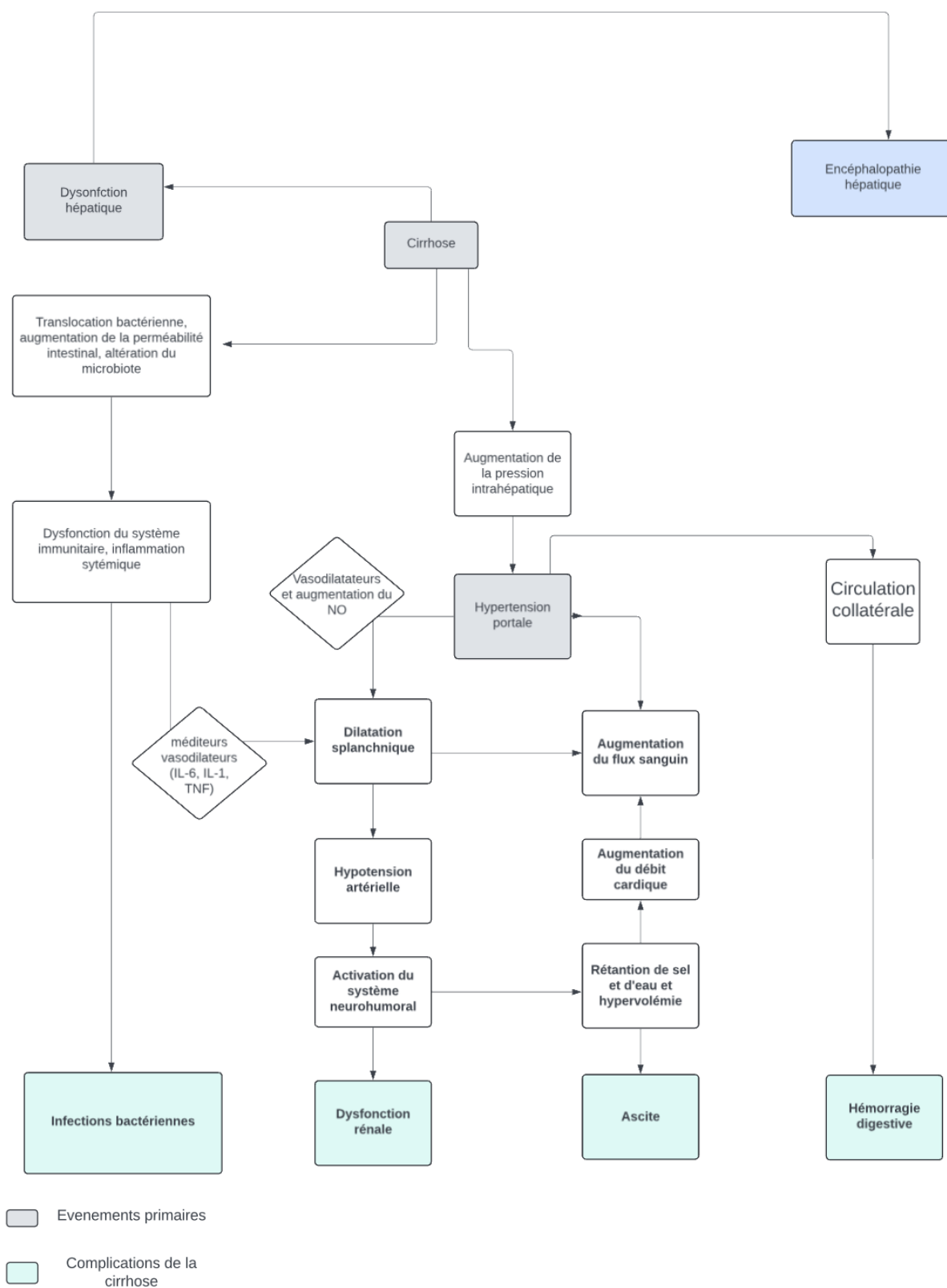


Figure 6 : Complications principales de la cirrhose

3- ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE

La cirrhose est donc une maladie chronique marquée par des décompensations aiguës menant à des hospitalisations.

La décompensation aiguë (DA) est définie par l'apparition récente d'une ascite, d'un épisode d'encéphalopathie hépatique, d'une hémorragie digestive, d'un épisode infectieux ou de n'importe quelle combinaison de ces critères.

Quand cette décompensation aiguë s'associe à une défaillance d'organe alors un syndrome distinct appelé ACLF, *Acute on Chronic Liver Failure*, marqué par une mortalité de 50% en 90 jours a été décrit, caractérisé notamment par une réponse inflammatoire intense.

A ce jour, il n'existe pas de définition consensuelle de l'ACLF.

Les définitions les plus courantes sont les critères :

- de l'APASL, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*,
- les critères EASL-CLIF, *European Association for the Study of Chronic Liver Failure*.

En 2009, l'APASL fournit une définition de l'ACLF à savoir un événement hépatique aigu se manifestant par une jaunisse et une coagulopathie (bilirubinémie supérieure à 5 ng/dL et des troubles de l'hémostase avec un INR supérieur à 1,5 ou un TP inférieur à 40%) compliqué en moins d'un mois par de l'ascite et/ou une encéphalopathie chez un patient cirrhotique diagnostiqué ou non.

Cette définition est basée sur le dogme que la défaillance hépatique est le premier événement sévère chez les patients en ACLF. Elle découle d'une importante cohorte rétrospective et prospective.(1)

En Europe et aux Etats-Unis les experts ont proposé de définir l'ACLF comme une détérioration de la fonction hépatique chez les patients avec une cirrhose qui est habituellement associée à un événement précipitant.(2)

Les critères EASL nécessitent une décompensation à savoir de l'ascite, une infection bactérienne, une hémorragie digestive, encéphalopathie accompagnée d'une défaillance d'un ou plusieurs organes parmi le foie, le rein, le cerveau, métabolique avec une coagulation perturbée, hémodynamique et/ou pulmonaire (Tableau 1).

L'hétérogénéité de la définition s'explique notamment par les différences régionales du facteur précipitant qui sont plutôt alcooliques en Europe et plutôt virales en Asie. Il est à noter que la cirrhose est un prérequis pour définir l'ACLF dans les critères EPASL tandis que c'est le critère

principal pour APASL. Des critères de l'EPASL découle le CLIF-SCORE qui est un score composite.

	APASL	EASL/CLIF
Définition	Agression hépatique se manifestant par un ictère (bilirubine > 5mg/dL et une coagulopathie (INR > 1,5) compliqué dans les 4 semaines d'une ascite et/ou une encéphalopathie chez un patient préalablement diagnostiqué ou non d'une cirrhose et avec une mortalité élevée à 28 jours.	Détérioration aiguë sur une maladie hépatique chronique avec un facteur précipitant et une augmentation de la mortalité à trois mois
Cohorte étudiée	Premier consensus par une opinion d'experts basé sur une étude prospective de 1402 patients puis appliqué à 3300 patients	Etude prospective sur 1343 patients
Inclusion	Cirrhose compensée (connue ou non) Agression hépatique aiguë Présentation avec une défaillance hépatique	Cirrhose Compensée ou décompensée Défaillance rénale obligatoire Pas nécessairement de défaillance hépatique
Critères d'exclusions	Décompensation antérieure CHC	CHC
Temps de décompensation	4 semaines	Entre 4 et 12 semaines
Sepsis	Conséquence / Complication	Cause / Facteur précipitant
Défaillance d'organe	Obligatoirement le foie associé à d'autres organes possiblement	Inflammation systémique menant à une défaillance rénale initialement avec ou sans autres défaillances
Score de sévérité	AARC score	CLIF SOFA

Tableau 1 : Comparaison des deux définitions principales de l'ACLF

En 2011, une étude européenne, multicentrique, observationnelle prospective appelée CANONIC « *European association for the study of the liver (EASL)-Chronic liver failure (CLIF) consortium acute on chronic liver failure in cirrhosis* » a été conduite pour établir les critères diagnostiques de l'ACLF sous l'égide de l'*European Association for the study of the liver (EASL)-Chronic Liver Failure (CLIF)* (2)

Publiée en 2013, elle a permis de différencier la décompensation aiguë traditionnelle de l'ACLF.

L'étude a inclus 1343 malades hospitalisés pour décompensation aiguë dans 29 services d'hépatologie de 12 pays différents.

Il a fallu alors définir des scores permettant de classer la gravité de la décompensation cirrhotique.

L'échelle SOFA « Séquentiel Organ Failure Assessment » qui est utilisée quotidiennement pour diagnostiquer des défaillances d'organes dans les services d'urgences ne prend pas en compte les éléments physiopathologiques spécifiques de la cirrhose. Les modifications physiopathologiques du patient cirrhotique justifient d'utiliser un outil spécifique pour lui diagnostiquer les défaillances d'organe. Le parti est donc pris de modifier l'échelle SOFA pour en établir une nouvelle appelée CLIF-SOFA. Cette dernière, comme l'originale, évalue la fonction de 6 organes spécifiques : le foie, les reins, le cerveau, l'hémostase, la circulation et les poumons. Ainsi, chaque organe reçoit un score de zéro (normal) à quatre (le plus anormal). Au total, le CLIF SOFA est un score allant de 0 à 24.

Les définitions pour les défaillances de chaque organe étaient alors les suivantes (Tableau 2) :

- La défaillance hépatique est une bilirubine > 21 mg/dL ou plus.
- La défaillance rénale est définie par une augmentation de la créatininémie de 2.0 mg/dL ou nécessité de dialyse.
- La défaillance cérébrale est définie par un grade III ou IV d'encéphalopathie contrairement au score SOFA original qui utilise le score de Glasgow, le CLIF SOFA utilise la classification de West Haven.
- La défaillance de coagulation est définie par un INR > 2,5 ou une thrombopénie avec des plaquettes < 20. Le score SOFA initial ne prend pas en compte l'INR-
- La défaillance circulatoire est définie par l'utilisation de catécholamines pour un objectif de pression systolique > 90 mmHg.
- La défaillance respiratoire est définie par un P/F à moins de 200.

	0	1	2	3	4
Foie (bilirubine $\mu\text{mol/L}$)	< 21	$\geq 21 - \leq 34$	$\geq 34 - < 103$	$\geq 103 - < 205$	≥ 205
Rein (créatinine, $\mu\text{mol/L}$)	< 106	$\geq 106 - < 177$	$\geq 177 - < 309$	$\geq 309 - < 442$	≥ 442 ou utilisation de l'épuration extra-rénale
Cerveau (EH, grade)	Absente	I	II	IIIc	IV
Coagulation (INR)	< 1,1	$\geq 1.1 - < 1.25$	$\geq 1.25 - < 1.5$	$\geq 1.5 - < 2.5$	≥ 2.5 ou Plaquettes $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$
Circulation (PAM mmHg)	≥ 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ou $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	> 400 ou > 512	> 300 – ≤ 400 ou > 357 – ≤ 512	> 200 – ≤ 300 ou > 214 – ≤ 357	> 100 – ≤ 200 ou > 8 – ≤ 214	≤ 100 ou ≤ 89

Tableau 2 : L'échelle Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), CLIF-SOFA*

* L'échelle CLIF-SOFA a été développée pour l'étude CANONIC (1).

EH, encéphalopathie hépatique (selon la classification de West Haven) ; INR, International Normalized Ratio ; PAM, pression artérielle moyenne ; E, épinephrine ; NE, norépinephrine, PaO_2 , pression partielle en oxygène ; FiO_2 , fraction d'oxygène inspiré ; SpO_2 , saturation d'oxygène mesurée par capteur. Chaque organe/système reçoit un score de 0 (normal) à 4 (très anormal). Un score total de 0 à 24 peut être calculé et reflète la sévérité globale.

Après définition des critères, il y avait finalement 1040 malades (77,4%) avec une décompensation aiguë traditionnelle donc avec peu d'inflammation systémique, pas de défaillance d'organes et un taux de mortalité bas à 28 jours et 303 (22,6%) avec une ACLF donc un tableau d'état inflammatoire important, des défaillances d'organes et une mortalité à J28 élevée.

Trois groupes de malades définissent la décompensation aiguë traditionnelle.

- Le premier groupe comprend les malades sans défaillance d'organes comme défini par l'échelle CLIF-SOFA.
- Le second groupe comprend les malades avec une défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumon) qui ont un taux de créatinine sérique < 133 $\mu\text{mol/L}$ sans encéphalopathie hépatique.
- Le troisième groupe comprend les malades avec une défaillance cérébrale isolée et une créatinine sérique < 133 $\mu\text{mol/L}$.

A noter que les malades avec une défaillance aiguë traditionnelle ont une mortalité sans transplantation à 28 jours < 5%.

Les malades avec une ACLF peuvent être classés en trois grades de sévérité croissante, 1, 2 et 3 (Tableau 3).

- Le premier groupe comprend les malades avec une défaillance rénale (créatinine sérique > 177 $\mu\text{mol/L}$)
- Le second groupe comprend les malades avec une défaillance rénale (créatinine entre 133 et 168 $\mu\text{mol/L}$) associée à une défaillance isolée d'une des organes/systèmes suivants : foie, coagulation, poumon, circulation
- Le troisième groupe comprend les malades avec une dysfonction rénale et une défaillance cérébrale.

L'ACLF de grade 1 est associée à une mortalité à court terme de 22,1%.

L'ACLF de grade 2 réunit les malades avec 2 défaillances d'organes et est associée à une mortalité à court terme de 32%.

L'ACLF de grade 3 réunit les malades avec 3 défaillances d'organes ou plus et est associée à une mortalité à court terme de 78,6%.

Il est important de comprendre que l'existence d'une défaillance d'organe isolée telle que définie dans le CLIF SOFA est nécessaire mais pas suffisant.

L'étude CANONIC a montré que **l'ACLF est un syndrome dynamique**. En effet, dans la semaine suivant l'enrôlement, 55% des malades qui avaient initialement une ACLF de grade 1 n'en avait plus. Dans le même sens, 48% des malades avec un grade 2 initial s'amélioraient (14%) ou régressaient au stade d'ACLF grade 0 (34%). Les malades avec un grade 3 initial s'amélioraient (16%) voire régressaient au stade ACLF grade 0 (16%).

C'est pourquoi l'ACLF ne semble pas être un syndrome fixé et cette hypothèse est aussi corrélée à l'étude CANONIC. Le taux de mortalité à 28 jours chez les patients sans défaillance d'organe se situe aux alentours de 5% et non pas de 0%, ce qui est expliqué par le fait que certains de ces patients vont développer une ACLF progressant vers une ACLF de type 3 et le décès.

A l'inverse, les patients qui n'ont pas d'ACLF le jour de leur admission et qui ressortent sans ont une mortalité très basse aux alentours de 1,9%. Par ailleurs, 50% des patients avec une ACLF de grade 1 au diagnostic se sont améliorés et ont survécu pendant qu'un tiers se sont dégradés vers une ACLF de stade 3 et sont décédés.

Un grand nombre de patients avec un ACLF de grade 3 au diagnostic ont acquis de nouvelles défaillances d'organe et sont décédés. Toutefois, 16% des patients avec une ACLF grade 3 au diagnostic se sont améliorés et ont accédé au statut de « absence d'ACLF ».

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

Tableau 3 : *Catégories de décompensation traditionnelle ou bien ACLF en fonction de l'existence de défaillances d'organes telles que définies par l'échelle CLOF-SOFA et de la mortalité à 28 jours*

L'étude CANONIC a aussi montré que l'ACLF a un facteur précipitant dans 58% des cas. Il peut s'agir d'une infection bactérienne, d'une consommation excessive d'alcool dans les 3 derniers mois, d'une hémorragie digestive ou d'un facteur précipitant autre (TIPS, chirurgie majeure, hépatite..).

En revanche, la mortalité était similaire en présence ou en l'absence d'évènements précipitants. Ces évènements étaient des triggers pour une proportion de cas d'ACLF mais une fois l'ACLF instaurée, le pronostic est relié à d'autres facteurs indépendants des évènements déclencheurs.

Facteur précipitant	DA traditionnelle (N=1040)	ACLF (N=303)	Valeur de P
Infection bactérienne	226 (21,7)	98 (32,3)	< 0,001
Consommation excessive d'alcool pendant les trois derniers mois	147 (14,1)	68 (22,8)	< 0,001
Hémorragie digestive	180 (7,3)	40 (13,2)	0,09
Autres facteurs	34 (3,3)	25 (12,9)	< 0,001
Plus d'un facteur	56 (5,4)	39 (12,9)	< 0,001
Aucun facteur	584 (56,2)	126 (41,6)	< 0,001

Tableau 4 : Facteurs précipitants de la décompensation aiguë (DA) de la cirrhose, dans la forme traditionnelle ou sous forme « acute-on-chronic liver failure (ACLF) »

Les autres facteurs précipitants étaient définis par la présence d'un des événements suivants : shunt porto-systémique par voie transjugulaire, chirurgie majeure, paracentèse thérapeutique sans compensation par l'albumine, hépatite.

Par ailleurs, l'étude CANONIC a mis en évidence un état inflammatoire plus important chez les patients en ACLF marquée par une hyperleucocytose, une augmentation de la CRP avec des études au décours qui ont montré une augmentation des cytokines inflammatoires avec les IL-6, IL-10, IL-8, TNF- α .

De manière générale ces découvertes suggèrent donc fortement que l'ACLF est une entité à part entière non seulement par une présentation clinique différente mais aussi par des stigmates biologiques distincts à mettre en lien avec sa physiopathologie.

L'ACLF est une forme de décompensation aiguë distincte de la décompensation aiguë traditionnelle avec un diagnostic fondé sur l'existence de défaillances d'organes chez un malade atteint de cirrhose. L'existence d'une ACLF donne l'alerte sur l'extrême sévérité potentielle du malade qui en est atteint. C'est un syndrome dynamique dont la forme définitive se stabilise pendant la première semaine d'évolution. La prise en charge médicale doit être intensive.

Il n'existe pas de thérapeutique spécifique pour les ACLF. Cela repose surtout sur le traitement du facteur déclenchant mais aussi sur la suppléance des organes défaillants.

Le seul traitement efficace connu à ce jour pour les ACLF reste la **transplantation hépatique**.

Une grande étude prospective est sortie en 2023 sur l'accessibilité à la transplantation hépatique chez les patients en ACLF hospitalisés en réanimation ((3).

Dans cette cohorte de 200 patients en ACLF admis en réanimation presque la moitié était considérée comme éligible à la transplantation hépatique et 25% de toute la cohorte étaient

transplantés avec une médiane de 10 jours. Le taux de survie à 1 an post transplantation était de 94% comparé aux 5% du groupe non transplanté. Le taux de survie dans l'année était de 89% dans le groupe ACLF-3.(3)

4- LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

A- HISTOIRE ET DEFINITION

La transplantation hépatique représente le traitement définitif pour les patients présentant une insuffisance hépatique en phase terminale.

Historiquement, la première greffe de foie a été réalisée en 1963 aux Etats-Unis.

En 1967 a été transplanté le premier patient avec une survie supérieure à un an en post opératoire.

En 2022, en France, 1294 transplantations hépatiques ont été réalisées. Les causes les plus fréquentes menant à une transplantation hépatique sont la cirrhose décompensée et le carcinome hépato-cellulaire.

Chirurgicalement la transplantation hépatique est composée de quatre temps :

- l'hépatectomie qui est la résection du foie du receveur,
- la phase dite d'anhépathie à savoir l'absence du foie suivie de la phase d'implantation (ou de reperfusion)
- la reperfusion du greffon (avec déclampage de la veine porte)
- la réalisation des anastomoses artérielles et biliaire.

Au décours de la chirurgie, s'en suit un suivi à vie avec un triptyque contenant :

- une gestion des traitements immunosuppresseurs,
- le diagnostic des complications chirurgicales,
- une prise en charge de la possible récidence de la maladie initiale.

Les six premiers mois, le suivi se fait dans le centre de transplantation hépatique, au vue des complications possibles comme un rejet du greffon, des infections opportunistes, des complications des anastomoses biliaire et vasculaires, les effets secondaires précoces et l'adaptation des posologies des médicaments immunosuppresseurs.

Au-delà de cette période, les éléments qui distinguent le patient transplanté de la population générale appariée est la prévalence plus élevée d'hypertension artérielle, de diabète, de surpoids, de dyslipidémie, d'insuffisance rénale chronique. Il y a par ailleurs un sur risque de cancers cutanés, solides et de proliférations lymphoïdes à cause de la prise des immunosuppresseurs.

B- L'ATTRIBUTION DES GREFFONS

Jusqu'en 2007, la position du patient sur liste d'attente de transplantation hépatique dépendait du temps d'attente. Actuellement, l'attribution des greffons se fait grâce au **score « foie »** dont le déterminant principal est le **score MELD (Model of End stage Liver Disease)**, sans tenir compte du temps d'attente sur liste pour les patients ayant une cirrhose isolée.

Son utilisation a conduit pour la première fois dans l'histoire de la transplantation hépatique à une réduction de la mortalité sur liste d'attente en priorisant les malades les plus graves.

Le score MELD est un score composite comprenant des variables objectives : la créatinine, la bilirubine et l'INR. Il a été développé initialement pour déterminer le pronostic à court terme des patients candidats à un TIPS (shunt intra hépatique porto systémique par voie trans jugulaire) et s'est avéré être un score pronostique puissant de la mortalité à court terme.

En effet, les patients ayant un score de MELD inférieur ou égal à 14 ont une mortalité liée à la transplantation hépatique **supérieure** à la mortalité liée à leur cirrhose à un an.

Par conséquent, seuls les patients ayant un score MELD supérieur ou égal à 15 sont candidats à la transplantation hépatique. A noter que les variables utilisées dans ce score composite peuvent être soumises à variation interindividuelle ou modifiées par des traitements, notamment la créatininémie par les diurétiques et par la prise d'anticoagulants pour l'INR. Par ailleurs, le MELD est un outil moins performant pour prédire la mortalité à moyen et long terme. Pour pallier cette limite, plusieurs scores dérivés ont été proposés dans la littérature en prenant en compte notamment la natrémie (MELD-Na) ou encore l'albuminémie (MELD 3.0).

Si le score de MELD est un bon prédicteur de la mortalité à court terme, il ne prend toutefois pas en compte certaines complications de la maladie hépatique qui menacent le pronostic vital des patients comme l'hémorragie digestive, l'ascite ou l'hydrothorax réfractaire, le syndrome hépato-pulmonaire ou encore l'angiocholite à répétition. Or, ces complications communément qualifiées **d'exceptions au MELD** peuvent survenir alors que le MELD est bas. L'indication de la transplantation hépatique repose alors sur l'absence d'autres possibilités thérapeutiques, médicamenteuses ou TIPS.

L'accès à la transplantation hépatique se fait grâce à l'attribution de points supplémentaires après acceptation de deux experts auprès de l'ABM, pour faire concurrence aux patients ayant un MELD élevé.

En 2021, 62% et 84% des patients ayant une indication de transplantation hépatique via cette composante avaient un MELD < 15 ou < 20 respectivement. Les experts déterminent en fonction de l'indication et du cas présenté, le nombre de points attribués, 650 ou 800 points

sur les 1000 maximum du score national foie et le délai pour obtenir ces points : immédiatement, à 3 mois ou à 6 mois. Le nombre de demandes de composante expert est en augmentation constante, témoignant ainsi de l'insuffisance du seul MELD pour permettre l'accès à la transplantation hépatique et représente environ 1/3 des candidats.

Les patients qui ont les scores de MELD les plus élevés sont ceux qui tirent le plus grand bénéfice de la transplantation hépatique et cette stratégie a permis de diminuer le risque de décès en attente de transplantation hépatique sans pour autant altérer les résultats de la transplantation hépatique. Cependant, le bénéfice est moins certain pour les scores de MELD les plus élevées (au-delà de 40) ou lorsqu'il existe d'autres défaillances d'organes.

Le score MELD seul ne paraît donc pas être un instrument adapté pour identifier les patients trop graves pour être transplantés. Dans une étude incluant 169 patients transplantés avec un score de MELD > 40, Petrowsky et al (4). ont mis en évidence quatre facteurs prédictifs indépendants de mortalité post transplantation qui ensuite constituaient un modèle de risque de « futilité » : l'élévation du MELD, l'index de comorbidité de Charlson (*tableau 5*), le risque cardiovasculaire et la présence d'un choc septique. La relation entre l'élévation du score MELD utilisé seul et la mortalité post TH n'était pas retrouvée dans une revue de la littérature (5) et une étude sur la cohorte UNOS a également mis en évidence que la TH de patients avec des MELD très élevés n'entraînait pas une augmentation de la mortalité post-TH (5).

C- L'ENJEU DE LA TRANSPLANTATION DANS LE CADRE DE L'ACLF

La transplantation hépatique a modifié la prise en charge des patients cirrhotiques ayant des défaillances d'organes. Toutefois, l'accès à la transplantation est limité en raison du nombre d'organes disponibles. Actuellement, la priorité est donnée aux patients avec le plus haut taux de mortalité ce qui majore le risque de détérioration pour les patients restants sur la liste d'attente.

Dû à un MELD score élevé, ces patients en ACLF ont un accès privilégié à la transplantation hépatique. La question de la futilité de la greffe peut toutefois se poser chez ces patients cirrhotiques ayant des défaillances d'organes multiples et sévères. De nombreuses études confirment une survie post TH acceptable à 1 an en cas d'ACLF 3, avec des données à plus long terme qui étaient manquantes. En 2024, *Artru* confirme ces résultats en ne montrant pas de différence à 5 et 10 ans sur la survie des patients et du greffon chez les ACLF 3 comparativement aux ACLF-1,2 et les patients sans ACLF (6). Cette étude met en évidence le risque de décès en raison d'une infection ou de causes cardiovasculaires à long terme et promeut les scores incluant la prise en compte des comorbidités avec un ajustement sur l'âge

tel que le Charlson Comorbidité Index (*tableau 5*), associé indépendamment à la survie à long terme.

Score	Comorbidités
1	Coronaropathie
	Insuffisance cardiaque globale
	Pathologie pulmonaire chronique
	Ulcère gastro-duodénal
	Artériopathie périphérique
	Pathologie cérébro-vasculaire
	Connectivite
	Diabète
	Démence
2	Hémiplégie
	Insuffisance rénale modérée à sévère
	Diabète compliqué
	ATCD de tumeur (dans les 5 ans précédant le diagnostic)
	Leucémie
	Lymphome
3	Pathologie hépatique modérée à sévère
6	Tumeur solide métastatique
	SIDA

Tableau 5 : index de comorbidités de Charlson

En outre, le MELD n'est pas un outil discriminant pour prédire la survie post transplantation hépatique parmi les patients hospitalisés dans les services de soins intensifs ou de réanimation.

Ce score dont la force repose sur l'appréciation de trois facteurs simples (INR, créatininémie et la bilirubinémie) ne permet pas d'apprécier précisément l'ensemble des défaillances extra hépatiques dont la gravité et l'irréversibilité potentielles sont déterminantes pour le pronostic post transplantation hépatique.

Par conséquent, le MELD ne semble pas adapté pour prédire la mortalité post TH notamment chez les patients cirrhotiques les plus graves.

Le bénéfice de la transplantation hépatique chez les patients en ACLF est indéniable. Toutefois, la grande hétérogénéité de la sévérité des ACLF et des facteurs précipitants rendent la décision délicate.

Les critères devant permettre d'accéder à la transplantation hépatique chez les patients en ACLF sont relatifs à l'état général du patient avant son admission en soins intensifs, à l'impact du sepsis en cours s'il existe, et la sévérité de la défaillance d'organes et de la suppléance apportée. Il n'existe pas de définition universelle.

Le critère de survie post transplantation hépatique chez les patients en ACLF de type 1 et 2 semble assez bon avec une survie à un an de 77 à 92% et 72 à 88% respectivement. Toutefois,

la transplantation hépatique chez les ACLF de type 3 reste controversée avec un taux de survie allant de 44% à 83% selon les études.

Artru et al (7) ont rapporté 83% de survie chez les patients en ACLF de grade 3 parmi lesquelles 50% étaient en choc septique et transplantés après un contrôle médian du sepsis de 7 jours. Cette hétérogénéité peut être due aux différences dans les critères de sélection entre les études. L'évaluation immédiate des défaillances d'organes pré-TH est importante.

L'ACLF est donc une **entité hétérogène** avec un impact différent sur le pronostic de la transplantation hépatique selon la défaillance.

En plus des défaillances d'organes, l'état général avant l'admission en soins intensifs, l'âge supérieur à 70 ans, le risque cardio vasculaire, l'impact des comorbidités sur l'évolution post transplantation hépatique ont probablement un impact sur le pronostic des patients cirrhotiques en ACLF, mais n'ont pas été tant étudiées.

A titre d'exemple, certaines études rapportent une issue péjorative chez les patients de plus de 60 ans ayant une cirrhose.(8)

Concernant l'impact de l'évènement déclenchant l'ACLF, le sepsis avant une transplantation hépatique est associé à un taux plus élevé d'infections post-opératoires. Dans deux études de Levesque (9) et al et Petrowsky et al (4), l'infection et le choc septique étaient deux facteurs de risques indépendants de mortalité post transplantation. Le délai entre le sepsis et la transplantation hépatique peut être important.

Enfin récemment, dans une cohorte rétrospective multicentrique de 152 patients, Artner et al. ont observé que quatre critères étaient indépendamment associés à une augmentation de la mortalité post transplantation incluant : l'âge > 53 ans, un taux de lactates > 4mmol/L en pré transplantation, une ventilation mécanique invasive avec un rapport P/F < 200 et un taux de leucocytes < 10G/L.

Ils ont alors développé un score prédictif de survie post-transplantation chez les patients en ACLF-3 : le **TAM score** (Transplantation for ACLF-3 patients Model) (10) associant donc :

- l'âge
- l'hyperlactatémie
- l'intubation avec un rapport P/F < 200 mmHg
- l'absence d'hyperleucocytose.

La présence d'un de ces facteurs donnait un score de 1 et un TAM > 2 était associé avec une survie post transplantation hépatique à 1 an de seulement 8,3%. Un TAM score > 2 a été validé dans une cohorte indépendante où la survie à 1 an était de 10%. (11)

D - EMMENER LES PATIENTS EN ACLF A LA TH

Les données du registre américain TH (United Network for Organ Sharing – UNOS) ont mis en évidence un taux de survie à un an après une transplantation hépatique supérieur à 80% chez les patients en ACLF 3 (12). Ce qui justifierait une priorisation des patients cirrhotiques les plus graves dans les systèmes d'allocation et de répartition des greffons hépatiques.

Cette position se confronte à la pénurie d'organes et au concept de futilité (comme nous venons de le voir) de la transplantation hépatique chez des patients exposés à un risque élevé de décès précoces post transplantation hépatique.

L'ACLF 3 est une indication marginale de la TH représentant environ 5% des greffes dans le registre américain UNOS. Les modèles de répartition d'organes dans d'autres domaines font intervenir des limites déterminant la « transplantabilité des patients ». C'est le cas dans le carcinome hépato cellulaire (CHC). Les critères de sélection pour être éligible à la transplantation ont fait l'objet de débats puis de scores avec la publication des critères de Milan depuis plus de 20 ans.

Avec ce modèle en tête, la définition de facteurs de risque de mauvais pronostic post transplantation hépatique chez les patients cirrhotiques en défaillance multi viscérale semble être importante pour garantir l'équilibre du système de répartition des greffons et éviter les deux écueils menaçant les équipes de transplantation hépatique : d'un côté la transplantation de patients en ACLF 3 par excès et d'un autre, la restriction excessive de l'accès à la TH de ces patients.

Malheureusement, les données colligées par l'ABM ne permettent pas d'identifier les patients greffés en ACLF 3 et ce registre ne permet donc pas d'avoir une image précise des pratiques, ni d'identifier les facteurs de mauvais pronostic. Le manque de données concernant le pronostic post-TH des patients cirrhotiques en état critique ne permet clairement pas d'établir des limites qui pourraient constituer un filtre d'exclusion. On ne peut que mettre en avant certains critères pour les intégrer dans les discussions menées par les équipes de transplantation au chevet de patients potentiellement candidats à la greffe.

Les défaillances extra hépatiques ont un impact capital sur le pronostic post TH. Les études ont mis en évidence que les défaillances « extra MELD » (circulatoire, neurologique et respiratoire) sont celles qui pèsent le plus lourd sur la mortalité post TH (12) et doivent faire l'objet d'une attention particulière.

- La **défaillance respiratoire** a un impact majeur sur la survie post transplantation. Il s'agit de la défaillance la plus grave dans la cohorte de l'UNOS qui met en évidence une différence absolue de survie de 10 points entre les patients intubés et les autres.

La classification ACLF distingue l'indication de l'intubation (intubation pour défaillance respiratoire est plus grave que l'intubation pour protéger les voies aériennes chez les patients avec une encéphalopathie hépatique grave) et le rapport PaO₂/FiO₂. Il s'agit d'un élément clé de l'évaluation de l'état respiratoire dans les services de réanimation avec un impact significatif et majeur sur la mortalité post transplantation hépatique. (13)(14)

- La **défaillance circulatoire** est également à prendre en compte en considérant comme une limite l'absence de distinction de la dose d'amine administrée. Or, la gravité de l'état clinique d'un patient sous faibles doses de noradrénaline n'a rien de comparable avec celle d'un patient sous fortes doses de ce traitement vasoactif.
La lactatémie artérielle, marqueur d'une défaillance hémodynamique dépendant également des fonctions de la clairance du foie et du rein, paraît aussi constituer un élément clé dans l'appréciation de la gravité des patients cirrhotiques en réanimation. Ainsi, transplanter un patient avec une lactatémie artérielle supérieure à 4 ou 5 mmol/L s'associe à une surmortalité significativement supérieure. (13)(14)
- Pour ce qui est de la **défaillance neurologique** dans l'ACLF, l'encéphalopathie hépatique est souvent déclenchée par un trigger infectieux et des troubles hydro électrolytiques. Il s'agit probablement de la défaillance la plus difficile à apprécier car elle repose sur une évaluation subjective des malades et son évaluation est impossible dès lors que les patients sont sédatisés. L'origine de la défaillance (hépatique, septique ou iatrogène) est difficile à identifier en réanimation. Une étude canadienne unicentrique a mis en évidence que l'association intubation-défaillance cérébrale entraînait une mortalité significative par rapport au groupe de patients seulement intubés.(15)
- La **défaillance rénale** marquée par une insuffisance rénale aiguë est commune et survient chez 50% des patients en ACLF. Toutefois, il existe différentes atteintes dans la cirrhose comme une nécrose tubulaire aiguë ou une néphropathie. L'objectif principal des thérapies pour le syndrome hépato rénal est d'améliorer la fonction rénale en attendant la transplantation hépatique. Chez les patients en ACLF, l'insuffisance rénale avant une transplantation hépatique est associée à une diminution de la survie. Aux Etats-Unis il est recommandé de faire une greffe hépato rénale si le DFG est inférieur à 25mL/mn ou s'il y a nécessité de dialyse depuis plus de 6 semaines.

L'évaluation des défaillances d'organes doit être renouvelée de manière répétée chez les patients cirrhotiques en réanimation pour identifier la meilleure fenêtre de transplantabilité. En pratique clinique, on peut constater que l'optimisation respiratoire et hémodynamique en réanimation peuvent conduire à une amélioration spectaculaire des paramètres. A contrario, l'état clinique peut s'aggraver brutalement au gré d'un sepsis nosocomial ou de l'orage inflammatoire qui accompagne la défaillance multi viscérale.

Le pronostic avec et sans transplantation hépatique est donc susceptible de varier rapidement. L'évolutivité de l'ACLF pré-TH a alors un impact déterminant sur la survie post TH. L'étude d'Artru et al. (16) rapporte, à titre d'exemple, une survie élevée (83,6%) à un an après transplantation hépatique chez les patients en ACLF-3, après précision faite par les auteurs que les patients avaient en moyenne un nombre de défaillances plus bas au moment de la TH par rapport à l'admission.

Tout l'enjeu tient donc dans une **diminution** du nombre de défaillance avant la transplantation hépatique dans un objectif **d'améliorer le taux de survie en post transplantation**.

5- LA SUPPLEANCE HEPATIQUE

L'intérêt théorique des supports hépatiques dans le contexte d'ACLF serait :

- De permettre au foie de passer le cap aigu en le mettant dans les meilleures conditions possibles
- De permettre d'attendre un greffon en vue d'une transplantation hépatique

Le but des supports extracorporels hépatiques comprend deux objectifs. D'une, de préserver la fonction hépatique et de deux, de limiter la progression de la défaillance multi viscérale comme un bridge à la transplantation hépatique.

Les échanges plasmatiques et les diverses formes d'épuration plasmatique ont été explorés comme thérapies de support dans le cadre de la défaillance hépatique.

Actuellement, il s'agit principalement d'une dialyse. Les différents systèmes se distinguent selon la membrane utilisée avec des techniques de dialyse comme le MARS combinant une dialyse classique avec une dialyse à l'albumine et un filtre très sélectif contrairement à la plasmaphérèse qui est moins sélective.

A- DIALYSE A L'ALBUMINE

a) Le MARS

Au début des années 1990, une technique originale basée sur une épuration extra corporelle contre un dialysat en albumine, système MARS, a été développée.

MARS est l'acronyme de *Molecular Adsorbents Recirculating System*. Il s'agit d'un système d'épuration extracorporelle associant un circuit d'épuration conventionnel à un circuit d'épuration plus spécifique en utilisant un dialysat enrichi en albumine.

Au cours de l'insuffisance hépatique, il existe une accumulation de toxines et de médiateurs non hydrosolubles qui ne sont pas (ou peu) épuré par des systèmes conventionnels.

Le système est formé de trois circuits : un circuit sang, un circuit dialysat et un circuit albumine. Il est conçu pour éliminer les toxines de bas et moyen poids moléculaire libres ou fixées à l'albumine grâce à des membranes spécifiques. Le sang traverse alors les capillaires de la membrane semi-perméable synthétique dont le poids moléculaire est inférieur à 50 kDa. En contre sens, un dialysat enrichi avec de l'albumine 20%, circule. La différence de concentration va permettre le passage des toxines. Des substances hydrosolubles de faible poids moléculaire passent également le dialysat.

L'albumine du dialysat ainsi chargée en toxines subit ensuite un traitement qui permet l'élimination des toxines en passant successivement sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine d'absorption des toxines par échanges d'ions. L'albumine du dialysat est ainsi régénérée et peut ensuite recirculer et se charger à nouveau de toxines au niveau de la membrane.

La dialyse au MARS a été utilisée dans de nombreuses indications en thérapeutique de sauvetage, en bridge pour la transplantation hépatique ou en curatif dans le cadre d'une cholestase. La place de la suppléance hépatique arrive après une optimisation du traitement médical. Le but de cette dialyse est d'obtenir un environnement favorable pour la régénération hépatique. La mise en place du MARS, ses indications, doivent faire considérer la sévérité de la maladie hépatique, la fonction hépatique et le potentiel de régénération de l'organe en plus de la présence de la défaillance des autres organes.

L'épuration extra hépatique utilisant le système MARS a été testée pour différentes indications qui ont une mortalité élevée pour la plupart (ACLF comme sus décrit, l'insuffisance hépatique aiguë, une dysfonction du greffon après une transplantation hépatique, un prurit réfractaire dans le cas d'une cholestase).

Dans le cadre de l'ACLF, de nombreuses études ont mis en évidence que le MARS éliminait de les substances toxiques accumulées chez les patients en ACLF tels que la bilirubine, les acides biliaires, l'ammoniaque, les produits de dégradations des protéines, le lactates, médiateurs de stress vasoactifs, etc. (17)

Le MARS était aussi capable de retirer les médiateurs vasoactifs permettant alors d'améliorer les résistances vasculaires systémiques, et une meilleure stabilité hémodynamique.(18)(19) L'étude de Stadlbauer et al (20) a mis en évidence que les cytokines étaient retirées du plasma après le traitement MARS mais cela ne modifiait finalement pas la dose de cytokines dans le plasma du patient, illustrant l'inflammation majeure présente chez ces patients.

Les effets cliniques des dialyses à l'albumine chez les patients en ACLF ont été évaluées dans plusieurs revues de la littérature et méta analyse. (21)(22)(23)(24)(25)(26)

Une étude contrôlée randomisée menée par Mitzner et al. évalue l'effet de la dialyse à l'albumine chez les patients avec un syndrome hépato rénal. Dans cette petite étude pilote, 13 patients ont été randomisés pour recevoir le MARS (8 patients) ou de l'hémodiafiltration (5 patients). Il a été mis en évidence chez les patients dans le groupe MARS une décroissance significative de la bilirubine et de la créatinine comparativement au groupe hémodiafiltration. De plus, le taux de survie à 7 jours était significativement meilleur dans le groupe MARS (27,5% vs 0%). (27)

Dans une étude non contrôlée chez les patients avec un syndrome hépato rénal ne répondant pas aux vasoconstricteurs, le MARS diminuait le taux d'acide nitrique et la créatinine mais sans améliorer la filtration glomérulaire. (28)

Il existe une étude contrôlée incluant 24 patients en ACLF qui étaient randomisés soit pour recevoir du MARS soit thérapie médicale standard. (29) Le critère de recherche principal était à 3 jours, la baisse de la bilirubine à moins de 15 mg/mL. La thérapie MARS était alors associée non seulement à une diminution du taux de bilirubine mais aussi à une mortalité plus élevée avec toutefois une réserve à émettre car il ne s'agissait pas du critère de jugement principal.

Un autre essai contrôlé évaluait l'effet du MARS chez les patients avec une cirrhose et une encéphalopathie hépatique (30). La dialyse à l'albumine améliorait le taux de guérison de l'encéphalopathie hépatique comparativement au traitement médical standard qui incluait l'hémodiafiltration conventionnelle lorsque cela était indiqué (58% vs 37% à 72h, $p=0,045$).

Il existe une importante revue de la littérature impliquant 189 patients en ACLF (RELIEF study) (26) qui était randomisés pour recevoir soit une dialyse MARS associée au traitement médical standard soit traitement médical seul. Le critère de jugement principal était la survie à 28 jours.

Le quatrième jour, il existait une décroissance plus importante de la créatinine et de la bilirubine dans le groupe MARS. L'amélioration de l'encéphalopathie hépatique était aussi plus fréquente dans le groupe MARS. En revanche, il **n'existait pas de différence sur la survie** à 28 jours entre les deux groupes en intention de traiter ou en per protocole.

Les résultats des méta analyses conventionnelles sont hétérogènes.

Pendant que certaines études suggèrent le manque d'effet du support artificiel hépatique sur la survie de l'ACLF, d'autres suggèrent un effet bénéfique.

Deux études ont évalué cela en considérant rétrospectivement avec la nouvelle définition de l'ACLF. *Gerth et al* (31) ont regardé l'impact du MARS dans une étude cas contrôle chez les patients en ACLF en utilisant la définition de l'étude CANONIC. L'étude suggère que le MARS peut améliorer la survie à court terme et a un bénéfice chez les patients les plus graves. A noter que les auteurs ont curieusement exclu les patients ayant une défaillance respiratoire. Banares et al. (21) ont évalué dans une méta analyse sur 3 études contrôlées randomisées l'impact du MARS dans la survie. L'âge, le MELD, le grade de l'ACLF et le nombre de sessions de MARS ont révélé être des facteurs indépendants prédictifs de survie.

Il n'y a actuellement pas de preuve formelle qui démontre comment la dialyse à l'albumine doit être utilisée dans la pratique clinique.

Par ailleurs, certaines maladies cholestatiques s'accompagnent d'un prurit féroce, rebelle aux traitements médicamenteux et peuvent occasionner une franche dégradation de la qualité de vie et une altération de l'état général. La physiopathologie reste incertaine mais peut être liée à l'accumulation de substances non épurées par le foie. Le système MARS a été utilisé pour traiter un prurit invalidant chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive, d'hépatite médicamenteuse cholestatique, d'hépatite C ou de cholangite diffuse (32)(33).

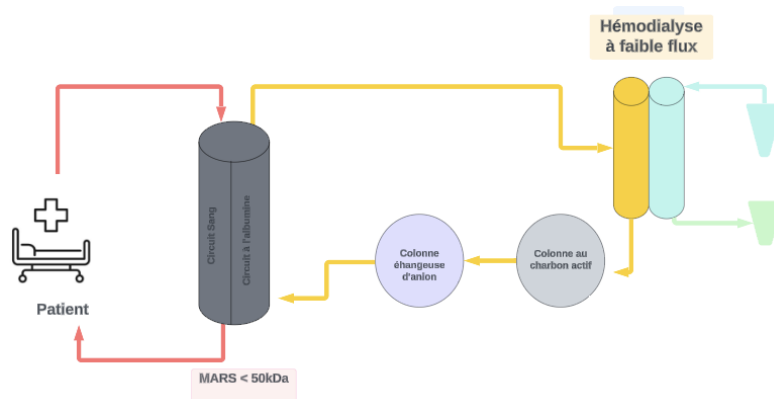


Figure 6 : Système MARS

b) Le système PROMETHEUS

D'autres systèmes avec le même procédé que le système MARS ont été développés.

Tout d'abord le système PROMETHEUS qui est une combinaison d'un fractionnement du plasma et d'une méthode d'absorption avec une épuration à haut volume utilisant une membrane semi perméable à l'albumine. Il ne s'agit pas à proprement parler de dialyse à l'albumine. Le plasma séparé est perfusé sur une résine neutre avec un absorbeur et échangeur d'anions ce qui permet d'absorber les toxines liées à l'albumine. Le sang reconstitué passe ensuite sur un circuit de dialyse conventionnelle réalisant l'épuration des molécules hydrosolubles. (34)

Cliniquement, ce système permet une réduction des taux plasmatiques de bilirubine, acides biliaires ou d'ammoniaque avec une clairance supérieure à celle du MARS mais pas d'amélioration hémodynamique comme il peut en être rapportée avec le MARS.

Dans l'essai HELIO (35), étude multicentrique, étudiant notamment le système PROMETHEUS, 145 patients en ACLF ont été recrutés. L'ACLF était alors définie par une cirrhose chez des patients avec un CHILD PUGH > 10 et une bilirubine > 5 mg/dL.

Dans les analyses en intention de traiter, la probabilité de survie à 28 jours était de 66% dans le groupe PROMETHEUS et 63% dans le groupe contrôle. A 90 jours, ils étaient respectivement 47% et 38%. L'étude a montré que la thérapeutique était sûre et bien tolérée mais en revanche sans bénéfice sur la survie.

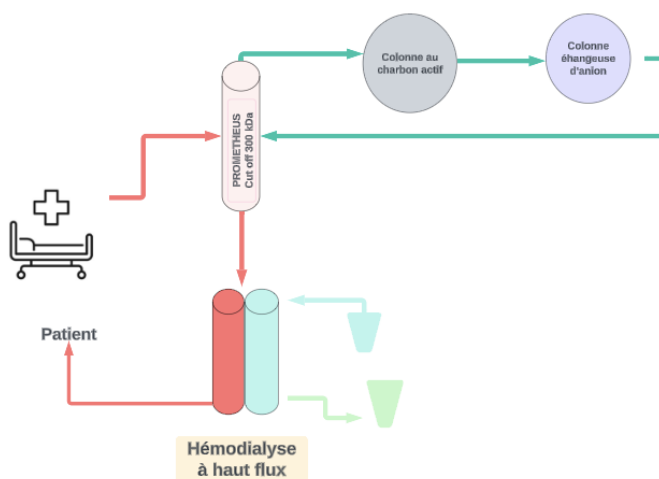


Figure 7 : le système PROMETHEUS

c) Le système SPAD

Le SPAD, Single Pass Albumin System, est un autre système faisant appel au même type de membrane que le MARS. Cependant, il n'y a pas de recirculation du liquide de dialysat (le bain d'albumine). (*figure 8*)

En pratique, il s'agit donc d'un circuit d'hémodialyse veino-veineuse utilisant un dialysat contenant de l'albumine à 4,4%. Il semblerait que les taux de clairance plasmatiques de bilirubine et d'ammoniaque soient identiques ou supérieurs à ceux observés avec le système MARS. Aucun essai contrôlé ne corrobore son utilisation.

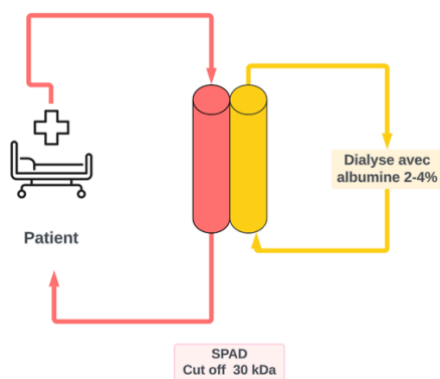


Figure 8 : le système SPAD

B- LES ECHANGES PLASMATIQUES

Une autre alternative pouvant être envisagée pour suppléer la fonction hépatique sont les échanges plasmatiques.

Les échanges plasmatiques sont une technique de circulation extracorporelle visant à apporter des substances manquantes ou à retirer des substances pouvant être toxiques dans le plasma.

Historiquement, la première expérience d'échanges plasmatiques a été réalisée en 1914 sur des chiens préalablement néphrectomisés. Une augmentation de la survie des animaux, bénéficiant d'une aphasère avec substitution par soluté salé isotonique après intervention chirurgicale a été mise en évidence par rapport à ceux du groupe contrôle (chiens néphrectomisés non traités). La première machine séparatrice de cellules a été fabriquée par Cohn en 1956 en utilisant le principe de la centrifugation pour séparer le plasma des cellules. Le premier traitement par plasmaphérèse entrepris sur un humain a été réalisé en 1956 par

un patient présentant une maladie de Waldenström. A partir des années 1980, les indications d'échanges plasmatiques se sont diversifiées.

Le rationnel tient dans le fait que le sang est composé de trois lignées hématopoïétiques assurant l'oxygénation de l'organisme pour les érythrocytes, l'immunité pour les leucocytes et l'hémostase pour les thrombocytes. Ces cellules forment les éléments figurés du sang.

Le reste est composé d'eau, d'ions, de protéines, de lipides et de métabolites formant le **plasma**. Le plasma est un vecteur essentiel de l'homéostasie de l'organisme. Les concentrations ioniques, le pH, le taux de glucose finement régulés permettent un bon fonctionnement cellulaire.

Les protéines assurent l'hémostase via les facteurs de coagulation, l'immunité via les protéines du complément, les anticorps et les cytokines, la régulation organique via les hormones et la volémie intra vasculaire par leur propriété oncotique.

Le principe même des échanges plasmatiques est donc l'extraction de ce plasma et son remplacement par un soluté de substitution. Il faut alors comprendre que dans les pathologies pour lesquelles les échanges plasmatiques sont retenus comme traitement, le plasma s'avère être le vecteur pathogène soit par transport d'un composé nocif, soit par déficit en un composant participant à l'homéostasie. L'indication est donc proposée dans la défaillance hépatique basée sur le rationnel de retirer les cytokines et les médiateurs de l'inflammation systémique présent dans le plasma des patients en ACLF.

La technique est une circulation extracorporelle avec un abord vasculaire à deux voies, l'une amenant le sang du patient à la machine et l'autre restituant les éléments figurés du sang et le liquide de substitution au patient. L'échange plasmatique peut être effectué selon deux méthodes : la centrifugation ou la filtration.

- La centrifugation est l'application d'une force centrifuge sur le sang total entraînant les composés les plus lourds à s'agglomérer permettant ainsi de dégager deux phases à savoir le plasma et les éléments figurés permettant alors l'extraction du plasma et son remplacement par le soluté de substitution.
- La filtration quant à elle permet une séparation du plasma, des éléments figurés via un phénomène de convection à travers une membrane perméable au plasma. La taille des pores est située entre 0,3 et 0,5 µm autorisant alors le passage du plasma sans passage cellulaire, la plus petite cellule sanguine étant le thrombocyte avec une taille de 0,5 µm.

Toutefois, comme toujours, le traitement par échanges plasmatiques peut entraîner des complications secondaires à la réalisation technique des échanges plasmatiques et/ou l'extraction du plasma.

Ces dernières sont de plusieurs types :

- Vasculaire : lors de la mise en place du cathéter ou lors de leur utilisation avec des dysfonctions, des thromboses, ou des sepsis.
- Allergique : l'utilisation des solutés de substitution, de membranes synthétiques : ce qui peut engendrer des réactions anaphylactiques.
- Pulmonaire : le plasma frais congelé en grande quantité expose aussi au risque de TRALI (transfusion related acute lung injury) ou atteinte pulmonaire liée à la transfusion. Il s'agit d'un œdème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésions de la membrane alvéolaire secondaires à une activation des polynucléaires neutrophiles au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires, augmentant leur perméabilité.
- Hémorragique : avec les risques liés à l'anticoagulation
- Hémodynamique : sur le plan général, l'extraction plasmatique, la circulation extracorporelle ainsi que les phénomènes d'anaphylaxie peuvent se compliquer d'instabilité hémodynamique avec chute tensionnelle plus ou moins sévère, diminuant la tolérance des séances, engendrant parfois l'arrêt du traitement de surcroît chez les patients avec un équilibre précaire.

- L'application à la défaillance hépatique

Chez les patients en ALF, *acute liver failure*, les échanges plasmatiques à haut volume ont été comparés à un traitement médical standard dans un essai contrôlé randomisé multicentrique chez 182 patients. L'étude a démontré une amélioration de la survie (58,7% vs 47,8%, $p=0,008$) toutefois les échanges plasmatiques avant une transplantation n'ont pas amélioré la survie comparativement au traitement médical seul. (36)

Concernant les patients en ACLF, l'étude APACHE une étude de phase III, multicentrique, randomisée avec 380 patients est en cours. Son but étant de déterminer si les échanges plasmatiques avec 5% d'albumine améliore la survie **sans transplantation** à 90 jours chez les patients avec 1 à 3 défaillance(s) d'organe. Elle est menée dans 31 centres en Europe et Amérique du nord.

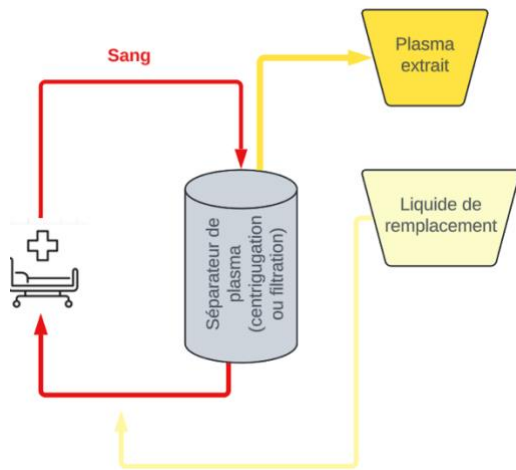


Figure 9 : Principe des échanges plasmatiques

C- SYSTEMES BIO-ARTIFICIELS

D'autres méthodes de suppléance hépatique plus marginales émergent aussi comme l'utilisation des systèmes de foie dit "bio artificiel" avec plusieurs techniques à l'étude comme la transplantation d'hépatocytes ou encore la perfusion de foie de porc ex vivo en faisant passer le sang du malade à travers un foie de porc isolé. Les foies dit bio artificiels ou le plasma du patient est épuré dans un circuit extra corporel sur une membrane contenant des hépatocytes sont encore au stade expérimental. A l'heure actuelle on ne sait pas cultiver et maintenir viables des hépatocytes humains normaux. Les hépatocytes qui peuvent être utilisés dans ces systèmes sont alors actuellement de deux sortes soit d'origine humaine obtenus à partir de lignées tumorales avec une possibilité de croissance spontanée illimitée mais avec un problème du risque de contact entre le patient et les lignées de cellules tumorales. Cette technique a été utilisée dans quelques cas chez l'homme aux Etats-Unis et en Grande Bretagne mais avec des résultats non concluants. Les autres systèmes sont à base d'hépatocytes de porc qui peut être facilement élevé mais sans résultat probant pour l'instant.

6 - LES HYPOTHESES DE RECHERCHE

De nombreuses études se sont intéressées au devenir des patients cirrhotiques en ACLF de grade 1, 2 ou 3 avec ou sans transplantation hépatique.

Comme nous l'avons vu précédemment le devenir des patients est variable selon les études, mais toutes s'accordent sur le fait que plus le patient présente des défaillances d'organe, plus la morbidité et mortalité post-opératoire sont importantes.

La suppléance hépatique pourrait être une solution temporaire, une thérapie de remplacement en situation aiguë dans le cadre de cirrhose décompensée avec une amélioration du retentissement circulatoire, de la fonction rénale, de l'encéphalopathie pour attendre la disponibilité d'un greffon, comme un « bridge à la transplantation hépatique ». La littérature sur la fenêtre de « transplantabilité » des patients se limite à des recommandations d'experts basées sur des études identifiant des facteurs de risque majorant la mortalité post transplantation hépatique. (14) ou l'étude de Levesque et al. qui incluait des patients à la fois avec et sans ACLF et mettait en évidence que la présence d'une infection dans le mois précédant la transplantation était un facteur de risque de mauvais pronostic post TH. (9)

L'enjeu tient donc du fait de bien sélectionner les patients susceptibles de répondre à cette thérapeutique et, d'optimiser leur prise en charge notamment avec des techniques de suppléances hépatiques afin d'identifier une fenêtre optimale pour les faire accéder à la greffe.

Notre objectif est donc de voir dans quelle mesure l'initiation d'une plasmaphérèse, d'une dialyse à l'albumine en pré opératoire chez les patients en ACLF permet d'améliorer les différentes défaillances d'organes afin d'obtenir un état clinique plus optimal lors de la transplantation hépatique et d'identifier l'impact de cette thérapeutique sur la mortalité post opératoire. En d'autres termes, est ce que la diminution du nombre de défaillances d'organe en pré-transplantation par suppléance hépatique améliore le devenir post-transplantation ? Cependant, dans un premier temps il paraît important d'étudier chez les patients qui ont eu une transplantation hépatique si ces thérapeutiques de suppléance hépatique ne sont pas délétères sur le devenir post-transplantation. Cela a été réalisé par une analyse sur notre base de données des patients transplantés hépatiques au CHU de Tours en étudiant la morbi-mortalité post transplantation hépatique et la mortalité à 1 an et 5 ans.

III - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit ici d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle menée au Centre Hospitalier Universitaire de Trousseau à Chambray-lès-Tours, incluant l'ensemble des patients transplantés hépatiques entre 2011 et 2022 ayant nécessité une suppléance hépatique (MARS SPAD ou échanges plasmatiques) dans les 48 heures précédant la transplantation hépatique.

L'étude a été menée dans le respect de la législation française et de la loi française relative à la protection des données. L'autorisation de la Commission nationale informatique et liberté (CNIL) a été obtenue pour le traitement des données à caractère personnel (ref. n°1699340).

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient :

- Patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique dans notre centre, quelle qu'en soit l'étiologie
- Patients ayant une suppléance hépatique dans les 48h précédents la transplantation hépatique que ce soit le MARS, SPAD, ou des échanges plasmatiques.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients mineurs ou sous tutelle au moment de la transplantation

Un appariement a alors été réalisé entre les patients du groupe ayant bénéficié d'une suppléance hépatique (Groupe Suppléance) et un groupe de patients contemporains ayant été transplantés hépatiques mais sans supplémentation de la fonction hépatique dans la période préopératoire (Groupe contrôle). Les patients des deux groupes étaient matchés selon plusieurs caractéristiques du receveur et du donneur avec un ratio de 1 (groupe suppléance) pour 2 (groupe contrôle). L'appariement s'est fait sur des critères de sexe, âge (+/- 5 ans), motif de la transplantation hépatique (ACLF), du grade de l'ACLF avant la suppléance hépatique ou au moment de la TH, la présence ou non d'une ventilation mécanique. L'appariement a été réalisé selon les données à J0 c'est à dire en intention de traiter avant l'épuration.

1 - RECUEIL DES DONNÉES

Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier patient partagé informatisé, du dossier d'anesthésie pour les données per-opératoire de la transplantation hépatique ainsi que du dossier papier de réanimation. Par ailleurs, les caractéristiques incombant au donneur ont été obtenues par l'intermédiaire du dossier informatisé de l'agence de biomédecine.

Les données recueillies pour les patients incluaient :

- Les caractéristiques démographiques du patient (sexe, âge, poids, taille, Indice de Masse Corporelle), mode de vie tel que la qualité de l'entourage familial et sociale, l'autonomie). Les co-morbidités du patient (diabète, HTA, tabagisme, syndrome d'apnée du sommeil, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale chronique, cardiopathie) ont été relevées.

Les caractéristiques propres à la maladie hépatique (cirrhose, insuffisance hépatique aiguë) dont l'étiologie, l'existence ou non des complications, la sévérité de la maladie ont été colligées. Pour les patients présentant une cirrhose, les complications de la maladie (ascite, encéphalopathie, Carcinome hépatocellulaire, infection, syndrome hépato rénal, le syndrome hépato pulmonaire, l'existence d'une thrombose porte ...) la notion d'une décompensation et sa cause (encéphalopathie, hémorragie digestive, infectieux, hépatite alcoolique aiguë), la sévérité selon le score de MELD, le grade d'ACLF (en cas de défaillance d'organe associé), le score de CLIF-SOFA et le délai entre la présence d'une défaillance d'organe et la TH ont été enregistrés.

- Le versant infectieux avec les infections récentes et leurs germes, la présence de bactéries multirésistantes (BMR), le délai entre le début d'un traitement anti-infectieux et la transplantation hépatique ont été colligés. Les statuts sérologiques des receveurs (CMV, hépatite, HIV, EBV, toxoplasmose...) ont été notés.

L'historique de la transplantation avec la date d'inscription sur les et les événements intercurrents comme les éventuelles contres indications transitoires.

Les techniques de suppléance d'organe mise en place (soutien par vasopresseurs, une épuration extra rénale, ventilation mécanique invasive) ont été relevées. La supplémentation hépatique par le MARS, SPAD ou les échanges plasmatiques a été colligée en notifiant le nombre, les durées des séances ainsi que le réglage des débits.

Les paramètres biologiques à J0 de l'hospitalisation, avant et après chaque séance d'épuration extra-hépatique, au moment de la transplantation et pendant les 7 jours suivant la TH ont été recueillis.

Les données per-opératoires (durée de la transplantation hépatique, modalités d'anastomose (biliaire, artérielles ou veineuses), pertes sanguines, transfusion (quantité et qualité des produits sanguins labiles), remplissage vasculaire (type de solutés et quantité), le recours à la noradrénaline, la survenue d'un syndrome de reperfusion, temps d'ischémie froide, temps d'ischémie chaude) ont été notifiés.

Les données post-opératoires incluant la durée du séjour en réanimation, à l'hôpital, les complications post opératoires (infectieuses, chirurgicales, neurologiques, cardiaques, vasculaires, rénales ou hémodynamiques) ont été colligées. La mortalité du greffon et du patients à 28 jours, à 1 an et à 5 ans ainsi que la cause ont été recueillies.

Les caractéristiques propres au donneur dont les données démographiques (âge, sexe, poids, taille), la cause du décès, le statut CMV ont été notées. Le Donor Risk Index (DRI) a été calculé.

2- PARAMÈTRES D'ÉTUDES

Nous avons étudié les patients transplantés pour cirrhose décompensée.

Nous avons comparé la population ayant reçu une épuration hépatique à celle ayant reçu un traitement médical standard en 6 axes :

- Leurs caractéristiques globales
- L'évolution du bilan biologique entre la date d'hospitalisation et la date de la TH
- L'évolution des défaillances d'organes, du score CLIF-SOFA, le grade ACLF entre la date d'hospitalisation et la date de TH
- La période per opératoire
- La période post opératoire
- La mortalité à 28 jours, 1 an et 5 ans

Il est à noter que la définition d'une défaillance d'organe a été définie avec le CLIF SOFA pour le groupe ACLF.

3- ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R. Des statistiques descriptives ont été calculées pour toutes les variables ; les données catégorielles sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Les données paramétriques sont présentées sous forme de valeurs médiane (interquartile) et analysées à l'aide du test t de Student pour toute comparaison entre deux échantillons. Les différences entre les proportions et les variables catégorielles ont été déterminées à l'aide du test du chi-carré. Les taux de survie ont été calculés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et les groupes ont été comparés à l'aide du test du log-rank. Tous les tests ont été effectués à deux extrémités et les résultats avec une valeur p de <0,05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

IV - RÉSULTATS

1- DESCRIPTION DE LA COHORTE

Entre le 11/01/2011 et le 28/12/2022, 1035 transplantations hépatiques ont été réalisées au CHU de Tours. Dans le but de suppléer la fonction hépatique défaillante, 31 patients ont eu au moins une séance de MARS, SPAD ou échanges plasmatiques. Parmi cela, 8 patients ont eu de la suppléance hépatique dans un contexte d'insuffisance hépatique aiguë ; Ainsi 23 patients ont été retenus pour notre étude (Figure 10).

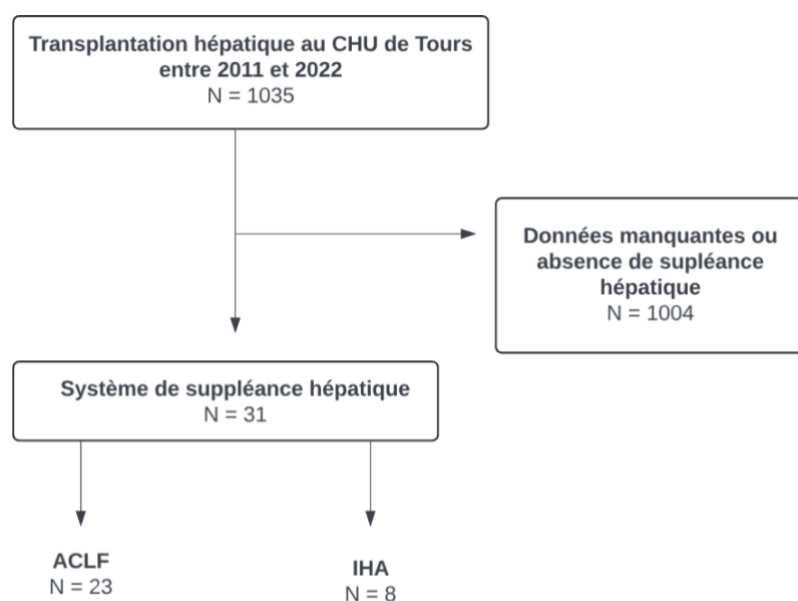


Figure 10 : Flowchart

Les techniques de suppléance hépatique étaient une dialyse à l'albumine type MARS pour 15 d'entre eux, une dialyse type SPAD pour 2 patients, des échanges plasmatiques pour 5 patients et un patient une technique combinée MARS/SPAD.

Parmi les 15 patients ayant bénéficié du MARS seul, 4 d'entre eux ont eu une séance, 1 patient a eu 2 séances, 8 ont eu 3 séances, 1 a reçu 4 séances et un 5 séances.

Pour les cinq patients ayant eu des échanges plasmatiques, 2 ont bénéficié d'une seule séance, 2 de deux séances et un de 3 séances.

Dans notre recueil de données, deux patients ont bénéficié de la technique SPAD seul, et un d'une combinaison MARS/SPAD.

Les caractéristiques démographiques et préopératoires des 69 patients (23 dans le groupe « suppléance » et 46 dans le groupe « contrôle ») présentant une cirrhose décompensée avant la transplantation sont présentées dans le Tableau 6.

Les deux groupes comparés selon qu'ils aient reçu un traitement médical standard (groupe contrôle) ou une épuration hépatique (groupe suppléance) étaient similaires sur l'âge médian (respectivement 57 ans [7,8] vs. 59 ans [9,5], $p=0,389$), le poids médian (respectivement 73,8 kg [23,9] vs. 80,0 kg [29,0], $p=0,656$), la taille médiane (respectivement 1,7m [0,1] vs 1,7m [0,2], $p=0,296$). La proportion d'hommes était également similaire dans les 2 groupes (34 (73,9%) vs 15 (65,2%), $p=0,575$).

Aucune différence significative en termes de comorbidités n'a été observée entre les 2 groupes. Le nombre de patients diabétiques (respectivement 15 (32,6%) vs 8 (34,8%), $p>0,99$), patients présentant une hypertension artérielle (respectivement 16 (34,8%) vs 5 (21,7%), $p=0,406$) étaient similaires entre les 2 groupes.

L'origine alcoolique était la première étiologie de la cirrhose dans les 2 groupes (respectivement 73,8% vs 64,2%, $p=0,568$).

Pour les paramètres biologiques avant la suppléance hépatique, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée que ce soit sur le lactate (1,9 [0,8] vs 1,9 [0,2] mmol/l, $p=0,717$), le bilan hépatique (ASAT 57[73,0] UI/l vs 82 [214,0] UI/l, $p=0,21$), ALAT 52 [107] vs 51 [112,5] mmol/l $p=0,621$, TP 0,4 [0,8] vs 0,4 [0,3] mmol/L $p = 0,684$, facteur V 0,4 [0,8] vs 0,4 [0,4], $p=0,879$).

Seule la bilirubine totale avant la mise en route de la suppléance hépatique était significativement plus élevée dans le groupe ayant reçu à postériori un échange hépatique (57,0 [251,0] vs 256,0 [299,5], $p = 0,039$)

Le nombre de défaillance d'organe était similaire dans les 2 groupes avant la suppléance hépatique (2,5 [1,0] vs 3,0 [2,0] , $p = 0,168$). Tout comme les grades d'ACLF ($p=0,894$).

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p- value
Age, années	57 [7,8]	59 [9,5]	57,0 [9,0]	0,389
Poids (kg)	73,8 [23,9]	80,0 [29,0]	77,0 [27,0]	0,656
Taille (m)	1,7 [0,1]	1,7 [0,2]	1,7 [0,1]	0,296
IMC	25,5 (8,0) [8,0]	25,4 [6,9]	25,4 [7,9]	0,804
Sexe, n (%)				
Homme	34 (73,9)	15 (65,2)	49 (71,0)	0,575
Diabète, n (%)	15 (32,6)	8 (34,8)	23 (33,3)	>0,99
Dialyse pré TH, n (%)	9 (19,6)	11 (47,8)	20 (29,0)	0,002
HTA, n (%)	16 (34,8)	5 (21,7)	21 (30,4%)	0,406
Étiologie de la cirrhose, n (%)				
Biliaire	0 (0,0)	3 (10,7)	3 (4,3)	0,568
Dysmétabolique	1 (2,3)	5 (17,8)	6 (8,7)	
Virale	5 (11,9)	1 (3,5)	6 (8,7)	
OH	31 (73,8)	18 (64,2)	48 (69,6)	
Autre	6 (13,0)	1 (2,3)	7 (10,1)	
TIPS, (%)	8 (17,4)	5 (21,7)	13 (18,8)	0,748
Thrombose porte, n (%)	6 (13,0)	2 (8,7)	8 (11,6)	0,71
CLIF à l'admission, médiane (IQR)	11,0 [3,7]	13,0 [4,5]	12,0 [3,0]	0,029
Nombre de défaillance d'organe, médiane (IQR)	2,5 [1,0]	3,0 [2,0]	3,0 [1,0]	0,168
Grade ACLF à l'admission, (%)				
Grade 0	4 (8,7)	2 (8,7)	6 (8,7)	0,894
Grade 1	8 (17,3)	0 (0,0)	8 (11,5)	
Grade 2	14 (30,4)	8 (34,7)	22 (31,2)	
Grade 3	20 (43,4)	13 (52,5)	33 (47,9)	
Délai ACLF/TH En jours (médiane)	17,0 [17,0]	15,5 [13,5]	17,0 [17,0]	0,866
Score MELD	35,0 [14,2]	33,0 [13,0]	35,0 [14,5]	0,961
Score TAM, %				
0	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (2,1)	0,035
1	8 (25,8)	7 (43,8)	15 (31,9)	
2	18 (58,1)	3 (18,8)	21 (44,7)	
3	4 (12,9)	5 (31,2)	9 (19,6)	
Leucocytes, [IQR]	8,2 [7,5]	11,3 [4,3]	10,1 [6,7]	0,068
Lactates, [IQR]	1,9 [0,8]	1,9 [1,2]	1,9 [1,0]	0,717
Choc septique, (%)	6 (13,0)	9 (39,1)	15 (21,7)	0,027

Ventilation mécanique pour cause neurologique (%)	12 (26,1)	8 (34,8)	20 (29,0)	0,575
Ventilation mécanique pour cause respiratoire (%)	8 (17,4)	6 (26,1)	14 (20,3)	0,527
Bilirubine totale, médiane [IQR]	57,0 [251,0]	256,0 [299,5]	110,0 [291,8]	0,039
ASAT, médiane [IQR]	57,0 [73,0]	82 [214,0]	63,0 [85,0]	0,21
ALAT, médiane [IQR]	52 [107]	51,0 [112,5]	51,0 [107,0]	0,684
CRP, médiane [IQR]	7,7 [15,7]	27,5 [65,7]	9,0 [20,6]	0,074
TP, médiane [IQR]	0,4 [0,8]	0,4 [0,3]	0,4 [0,3]	0,899
Facteur V, médiane [IQR]	0,4 [0,8]	0,4 [0,4]	0,4 [0,7]	0,879

Tableau 6 : Caractéristiques groupe traitement médical standard / patients épurés
Données exprimées en nombre (pourcentage) ou en médiane [interquartile]

A - EVALUATION DE L'EFFET DE LA SUPPLÉANCE D'ORGANE SUR LES DÉFAILLANCES AVANT LA TH

Parmi les 23 patients ayant eu une suppléance hépatique, 10 ont eu une variation du nombre de défaillances d'organe et ainsi une modification de leur grade d'ACLF entre avant et après les séances, 3 se sont dégradés (13%) et 7 se sont améliorés (30,4%).

La dégradation s'est portée sur la fonction hémodynamique, respiratoire et rénale.

Chez les patients qui se sont améliorés, 4 (17,4%) patients ont amendé leur encéphalopathie présente avant l'épuration et 5 (21,7%) ont été sevrés en amines après l'épuration.

Cependant, malgré les séances d'épuration hépatique dans le groupe « suppléance », il n'existe pas de différence significative sur la variation du nombre de défaillances d'organes entre l'admission en hospitalisation et la transplantation (0,0-0,0, IQR 1,0-3,0, $p=0,157$) entre le groupe traitement médical standard et épuration hépatique. De plus, nous n'avons pas observé non plus de différence notable sur l'évolution du grade de l'ACLF (0,0 vs 0,0, IQR [0,0-1,0], $p=0,113$). Toutefois, le score **CLIF SOFA** décroît significativement plus dans le groupe épuration hépatique (0,0 vs -1,0, IQR 2,5-4,5, $p=0,023$).

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p-value
Delta du nombre de défaillance d'organe , médiane [IQR]	0,0 [1,0]	0,0 [3,0]	0,0 [2,0]	0,157
Différence CLIF-SOFA , médiane [IQR]	0,0 [2,5]	-1,0 [4,5]	0,0 [3,0]	0,023
Différence grade ACLF , médiane [IQR]	0,0 [0,0]	0,0 [1,0]	0,0 [0,8]	0,113

Tableau 7 : Évolution du nombre de défaillances d'organe, du score CLIF et du grade d'ACLF entre l'entrée en hospitalisation et le jour de la transplantation hépatique chez les patients en ACLF. Données exprimées en nombre (médiane)

Biologiquement, il n'existe pas de différence significative sur la variation de **créatininémie** (-2,0 vs -44, IQR [101 -130,5] p=0,083), ou de bilirubine **totale** (-28,5 vs -78,5, IQR [245,8-394,5], p=0,479). Aucune différence significative par ailleurs que ce soit sur les **lactates** (0,0 vs -0,0 IQR 1-2, p=0,357), la **CRP** (0,0 vs -4,1, IQR [15,4-35,9], p=0,333) ou le taux **d'albumine** (-0,5 vs 1,0, IQR [9,5-8,0], p=0,151) entre le début de l'hospitalisation et le jour de la transplantation. Enfin, nous avons observé un delta du taux de plaquettes entre les 2 groupes très différentes entre les 2 groupes avec une aggravation de la thrombopénie (-12 [60] G/L) dans le groupe « suppléance » alors qu'elle se corrige dans le groupe « contrôle » (+ 14,5 [59,2] G/L). Cette différence est statistiquement significative avec p=0,019.

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p- value
Delta créatininémie, médiane [IQR]	-2,0 [101,0]	-44 [130,5]	-0,4 [97,0]	0,083
Delta albuminémie, médiane [IQR]	-0,5 [9,5]	1,0 [8,0]	0,0 [10,0]	0,151
Delta bilirubine totale, médiane [IQR]	-28,5 [245,8]	-78,5 [394,5]	-42,5 [268,0]	0,479
Delta plaquettes, médiane [IQR]	14,5 [59,2]	-12,0 [60,0]	4,0 [64,0]	0,019
Delta CRP, médiane [IQR]	0,0 [15,4]	-4,1 [35,9]	-1,2 [21,8]	0,333
Delta lactates, médiane [IQR]	0,0 [1,0]	0,0 [2,0]	0,0 [1,2]	0,357
Delta TP, médiane [IQR]	0,1 [0,4]	0,1 [0,2]	0,1 [0,3]	0,311
Delta INR, médiane [IQR]	-0,3[2,9]	0,0 [1,1]	-0,2 [2,5]	0,802

Tableau 8 : Évolution du bilan biologique des patients greffés en ACLF ou avec des pathologies biliaires ayant reçus un traitement médical standard ou une épuration hépatique
Données exprimées en médiane [interquartile]

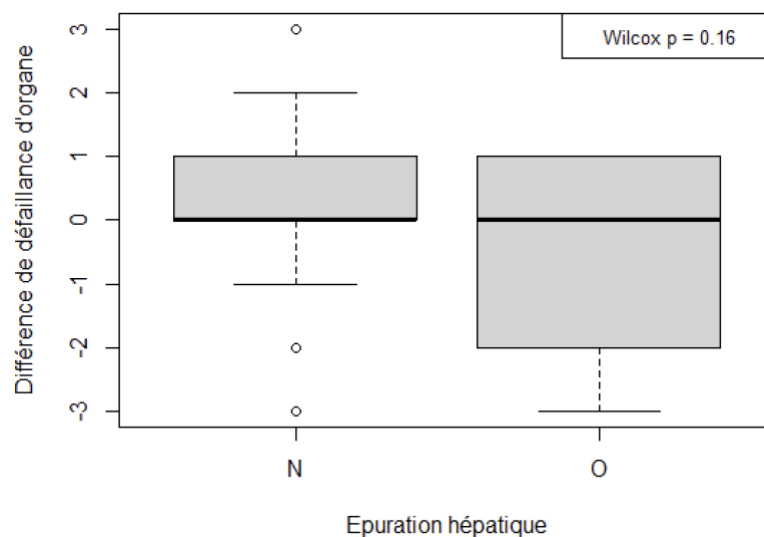


Figure 11 : Variation du nombre de défaillances d'organes entre l'admission en réanimation et la transplantation

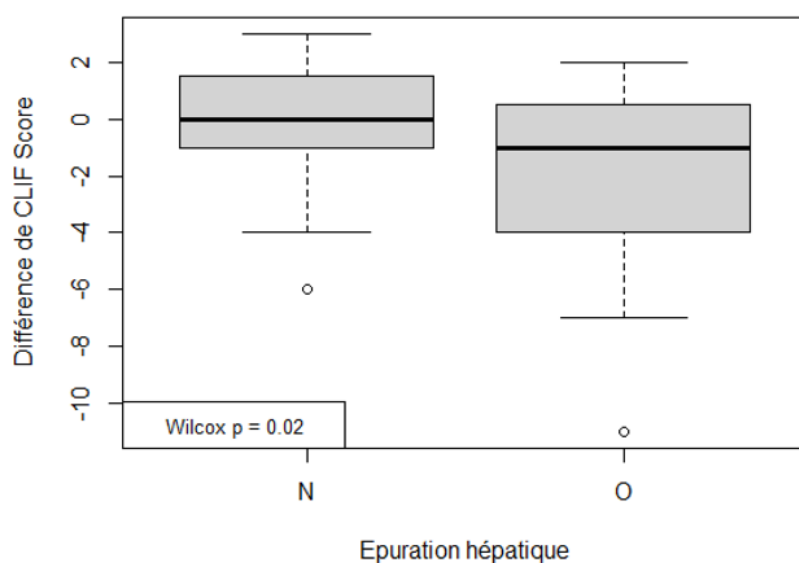


Figure 12.: Variation CLIF-score entre l'admission et la transplantation

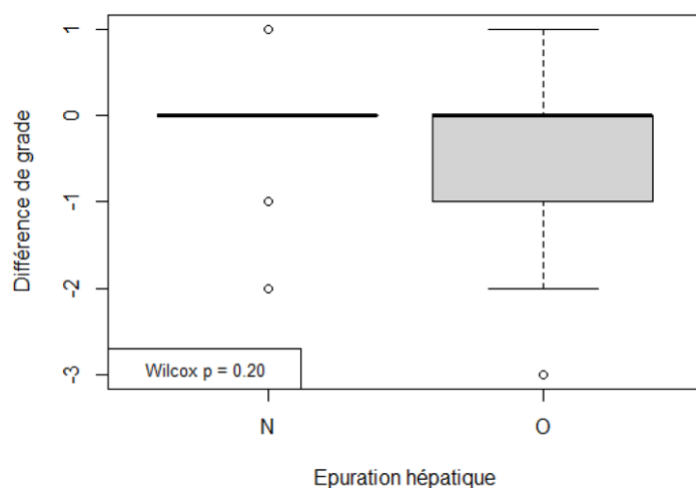


Figure 13.: Variation du grade d'ACLF entre l'admission et la transplantation

B - EN PER-OPERATOIRE

La durée de la transplantation hépatique n'est pas significativement différente entre les deux groupes (6,2 heures vs 6,6 heures, IQR [2-2], $p=0,713$). Il n'existe pas non plus de différence sur le remplissage vasculaire en cristalloïdes (2000 vs 2500 ml, IQR 1500-1500], $p = 0,488$), en colloïdes (500 vs 650 ml, IQR [850-975], $p=0,779$) ni sur l'utilisation **des produits sanguins labiles** que ce soit en CGR (5,0 vs 6,0, IQR [2,0-6,5], $p=0,441$), PFC (5,5 vs 5,0, IQR [3,0-5,5], $p=0,843$) ou CPA (2,0 vs 2,0, IQR [2,0-2,0], $p=0,567$) entre les deux groupes.

Le saignement per opératoire n'était pas différent significativement entre les patients des 2 groupes (2250 vs 1900, ml IQR [2700-2025], p=0,644),

En outre, il n'existe pas de différence sur les doses maximales de catécholamines (1,4 vs 1,0, IQR [1,4-0,8], p=0,181) au cours de la transplantation hépatique. Le taux de syndrome de reperfusion était identique entre les 2 groupes. (52,3% vs 56,5%, p=0,8).

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p-value
Durée TH, h médiane [IQR]	6,2 [2,0]	6,6 [2,0]	6,5 [2,2]	0,713
Syndrome de reperfusion, (%)	23 [52,3]	13 [56,5]	36 [53,7]	0,8
Remplissage vasculaire, mL [IQR]				
Colloïdes	500,0 [850,0]	650,0 [975,0]	500,0 [975,0]	0,779
Cristalloïdes	2000,0 [1500,0]	2500,0 [1500,0]	2000,0 [1500,0]	0,488
CGR, n [IQR]	5,0 [2,0]	6,0 [6,5]	5,0 [4,0]	0,441
PFC, n [IQR]	5,5 [3,0]	5,0 [5,5]	5,0 [4,0]	0,843
CPA, n [IQR]	2,0 [2,0]	2,0 [2,0]	2,0 [2,0]	0,567
Cell saver, n [IQR]	0,0 [415,0]	250,0 [418,5]	155,0 [420,0]	0,365
Dose de noradrénaline maximale, µg/kg/mn, [IQR]	1,4 [1,4]	1,0 [0,8]	1,2 [1,2]	0,181
Dose de noradrénaline sortie TH, µg/kg/mn, [IQR]	0,2 [0,5]	0,2 [0,3]	0,2 [0,5]	0,252
Saignement, mL [IQR]	2250,0 [2700,0]	1900,0 [2025,0]	2000,0 [2300,0]	0,644

Tableau 10 : Données per opératoires des patients greffés en ACLF ou avec des pathologies biliaires ayant reçus un traitement médical standard ou une épuration hépatique
Données exprimées en nombre (pourcentage) ou en médiane [interquartile]

C - EN POST-OPÉRATOIRE

Dans les données post opératoires, nous avons observé un taux significativement plus important de recours à une **dialyse** en post-transplantation hépatique dans le groupe « épuration hépatique » que dans le groupe « traitement médical standard » (60,9 vs. 32,6%, respectivement p=0,038). De plus, dans le groupe « épuration hépatique », le taux **d'hémorragie** (respectivement 52,2 vs. 23,2% vs, p < 0,001) ainsi que le taux de **reprise**

chirurgicale était plus fréquent que dans le groupe « traitement médical standard » (respectivement 56,5% vs. 17,4%, $p=0,002$). La principale cause de reprise chirurgicale était pour péritonite chez cinq patients dans le groupe épuration hépatique et deux patients dans le groupe traitement médical standard, les autres causes étaient des lâchages d'anastomoses ou des éventrations principalement.

Aucune différence significative sur les thromboses portes (13,0% vs 2%, $p = 0,71$) ou sur les thromboses de la veine cave inférieure (8,7% vs.0%, $p=0,108$) n'a été observée entre les 2 groupes. De même, le taux de sepsis ou d'infection post-opératoire est similaire entre les 2 groupes. (32,6% vs 47,8%, $p=0,107$).

Par ailleurs, la **durée d'hospitalisation** est plus longue dans le groupe « épuration hépatique » que dans le groupe « traitement médical standard » avec une médiane de 45 [36] vs. 25 [14] jours, $p= 0,012$.

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p-value
Dialyse post TH, n [IQR]	15 [32,6]	14 [60,9]	29 [42,0]	0,038
Infections post opératoires (%)	27 (58,7)	19 (82,6)	46 (66,7)	0,06
Reprise chirurgicale (%)	8 (17,4)	13 (56,5)	21 (30,4)	0,002
Hémorragie, (%)	4 (8,7)	12 (52,2)	16 (23,2)	<0,001
Transfusion post TH, (%)	13 (28,3)	12 (52,2)	25 (36,2)	0,066
Sepsis, (%)	15 (32,6)	11 (47,8)	26 (37,1)	0,107
Thrombose VCI ou VSH, n (%)	0 (0,0)	2 (8,7%)	2 (2,9)	0,108
Thrombose artère hépatique, n (%)	2 (4,3)	0 (0,0%)	2 (2,9)	0,549
Thrombose porte, n (%)	6 (13,0)	2 (8,7%)	8 (11,6)	0,71
Durée hospitalisation réanimation post TH, en jours	9,0 (7,0)	11,0 (37,0)	9,0 (12,0)	0,049
Durée hospitalisation totale post TH, en jours	25,0 (14,0)	45,0 (36,0)	30,0 (25,0)	0,012

*Tableau 11 : Données post opératoires des patients greffés en ACLF ou avec des pathologies biliaires ayant reçus un traitement médical standard ou une épuration hépatique
Données exprimées en nombre (pourcentage) ou en médiane [interquartile]*

D – L'IMPACT SUR LA MORTALITE

Il n'existe de **pas de différence de mortalité** entre les deux groupes que ce soit à 28 jours (4,8% vs. 8,7%, $p=0,658$), à 1 an (26,1% vs 13%, $p = 0,195$) ou à 5 ans (33,3% vs 28,1%, $p=0,754$).

	Traitement médical standard (N = 46)	Épuration hépatique (N = 23)	Total (N = 69)	p-value
Mortalité à J28 (%)	4 (8,7)	1 (4,8)	5 (7,2)	0,658
Mortalité à 1 an (%)	6 (13,0)	6 (26,1)	12 (17,6)	0,195
Mortalité à 5 ans (%)	9 (28,1)	6 (33,3)	15 (30,0)	0,754

Tableau 12 : Mortalité à 28 jours, 1 an et 5 ans chez les patients épuré ou non
Données exprimées en nombre (pourcentage)

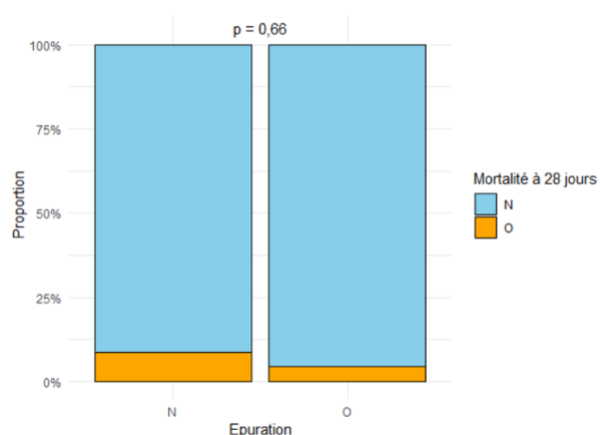


Figure 14 : Mortalité à 28 jours selon l'utilisation d'une épuration dans l'ACLF

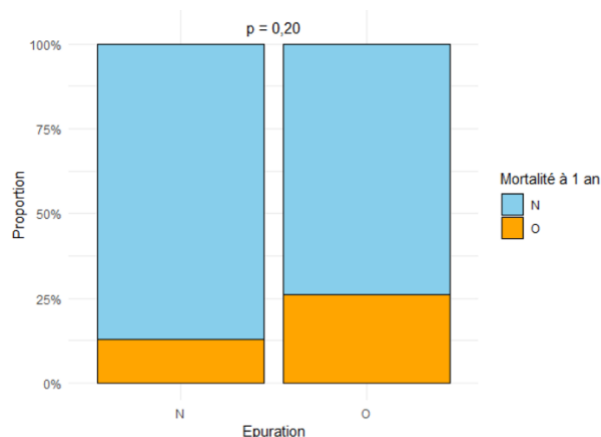


Figure 15 : Mortalité à 1 an selon l'utilisation d'une épuration dans l'ACLF

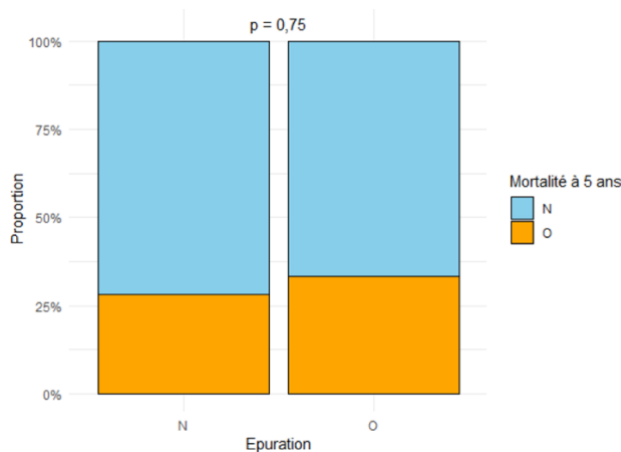


Figure 16 : Mortalité à 5 ans selon l'utilisation d'une épuration dans l'ACLF

V- DISCUSSION

Notre étude rétrospective, monocentrique est la première à notre connaissance qui étudie spécifiquement l'impact des suppléances hépatiques chez les patients présentant une cirrhose décompensée sur le devenir post-opératoire de ces patients. Cette étude a permis de mettre en évidence la survenue de complications hémorragiques post TH plus importante chez ces patients sans conséquence sur la mortalité.

Alors que notre hypothèse initiale était de montrer que la mise en place d'une suppléance de la fonction hépatique chez un patient cirrhotique en décompensation en attente de transplantation hépatique permettrait d'améliorer les défaillances d'organes en préopératoire et de diminuer les morbidités post-opératoires, nos résultats sont décevants. Ces résultats peuvent être en lien au fait que nous n'avons pas observé de nette amélioration des défaillances d'organes en pré-TH chez les patients ayant une suppléance hépatique par dialyse à l'albumine (MARS ou SPAD) ou échanges plasmatiques. De plus comparativement au groupe recevant un traitement médical standard nous n'avons pas trouvé de différence en terme de bilan biologique. Entre les deux groupes, aucune diminution du nombre de défaillances d'organe ou du grade ACLF entre le jour de l'hospitalisation et le jour de la transplantation hépatique. L'impact des suppléances d'organe au cours du séjour en réanimation semble permettre une amélioration transitoire des dysfonctions d'organe chez les patients qui se sont améliorés au décours de la suppléance. En effet, en accord avec une partie de la littérature, nous retrouvons une amélioration de la défaillance neurologique et de la défaillance hémodynamique comme les méta-analyse publiées par Vaid et al en 2012 (24) et Tsipotis (43) (OR = 3,0, $p < 0,01$ dans l'étude Vaid ; RR = 1,5, $p < 0,01$ dans l'étude Tsipotis)

D'un point de vue théorique, les techniques mises en place ne suffisent probablement pas à contrebalancer l'état pro inflammatoire de ces patients. Ce qui est en accord avec l'étude de Stadlbauer et al. (20) qui a effectivement démontré que le MARS éliminait les cytokines pro-inflammatoires mais sans diminuer le taux circulant dans le sang.

Même si plusieurs études mettent en évidence une amélioration du bilan biologique avec le MARS ces améliorations ne sont que transitoires comme dans l'étude de Sponholz et al. en 2016, étude comparative entre les techniques MARS et SPAD qui a montré une diminution significative du taux de bilirubine pour les deux systèmes et une diminution du taux de créatinine et de l'urée pour le MARS (40).

Chez nos patients en attente de greffe, la suppléance hépatique n'a un effet sur le bilan que transitoire, et ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution entre l'admission en réanimation et la transplantation hépatique.

De plus nous n'avons pas observé d'impact sur la mortalité post transplantation hépatique à 28 jours, 1 an ou 5 ans. Les délais de mortalité choisis semblent être suffisants car les études faites à plus long terme ont montré que c'est dans la première année post TH que les patients transplantés dans un contexte de cirrhose décompensée avec ACLF avaient un taux de mortalité le plus important, principalement en lien avec des infections ou des maladies cardiovasculaires (37)(38)(39).

A titre d'exemple, dans l'étude d'Artru et al. réalisée en 2024, le taux de survie à 5 ans des patients cirrhotique avec ACLF 3 à l'entrée en hospitalisation était de 73%, taux qui n'était pas différent des autres grades d'ACLF.(6)

Le grade d'ACLF à lui seul donc ne suffit pas à définir la mortalité post opératoire. Trois éléments principaux influencent le devenir des transplantés hépatiques à savoir les facteurs d'admission à l'hôpital, les facteurs relatifs au séjour en réanimation et les facteurs reliés au donneur.

Des scores ont été développés afin de prédire la mortalité et de sélectionner avec attention les patients présentant une cirrhose décompensée avec défaillance d'organe (ACLF) qui bénéficieraient le plus de la transplantation hépatique, avec un taux de futilité bas. Le modèle de transplantation développé pour les ACLF 3 (TAM score) incluant l'âge (> 53 ans), la ventilation mécanique invasive avec la défaillance respiratoire, le lactate > 4 mmol/L et une leucopénie a été évalué dans une étude rétrospective française. Il a été montré qu'un TAM score > 2 était associé à une surmortalité post-TH. (41) En 2023, le modèle de Sundaram (SALT-M) a été publié (42) dans la même idée. Il combine des facteurs de risques non modifiables (âge > 50 ans, le diabète, l'IMC) et des facteurs modifiables relatifs à

l'hospitalisation (l'utilisation de vasopresseurs, et la défaillance respiratoire). Ce score a été validé dans une cohorte française avec des performances pouvant prédire la mortalité à 1 an post transplantation hépatique.

Ces scores doivent encore être validés dans des cohortes externes mais les techniques d'épuration peuvent faire évoluer ces scores, si ces derniers servent à identifier la fenêtre de transplantabilité des patients. L'enjeu tient donc d'identifier les patients pouvant bénéficier le plus des techniques d'épuration hépatique. Pour cela, *Kantola et al (44)* ont analysés 188 patients traités par MARS, la plupart en ALF ou ACLF (quelques patients en rejet de greffe ou avec d'autres étiologies de défaillances hépatiques étaient aussi inclus). Dans cette étude prospective observationnelle, les auteurs ont identifié que l'ACLF était probablement le facteur de risque principal de mortalité et bénéficiant le moins de la thérapie par MARS.

La survenue de complications hémorragiques en post transplantation hépatique peut être expliquée par les effets de thrombopathie et par les troubles de l'hémostase primaire engendrés par les systèmes extra-corporels. Le delta de plaquettes entre l'admission en réanimation et la TH entre les 2 groupes (avec une aggravation de la thrombopénie dans le groupe « Suppléance ») pourrait être le reflet de ce phénomène. En effet, toute mise en place d'un système extra corporel nécessite une anticoagulation efficace du circuit, par ailleurs le sang mis au contact d'une membre synthétique expose au risque de trouble de l'hémostase (thrombopénie, diminution des facteurs de la coagulation et du fibrinogène, coagulation intravasculaire disséminée). Dans notre étude, nous avons mis en évidence que cela avait un impact sur le nombre de reprises chirurgicales et de facto sur la durée d'hospitalisation post TH. L'absence de différence de saignement per-opératoire, n'est pas expliquée par une transfusion en plaquettes per-opératoire plus importante. Des études sur l'hémostase plus approfondies étudiant la formation du caillot par thromboélastogramme semblent donc nécessaire pour expliquer les phénomènes observés.

Pour la plasmaphérèse à l'albumine, les risques sont de deux ordres à la fois un risque hémorragique en raison de la filtration des facteurs de coagulation et de l'autre une augmentation du risque thrombotique par la perte de l'antithrombine III. Il existe une perte de tous les facteurs de la coagulation, dont le fibrinogène et des facteurs VII à X.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Plusieurs limites sont à relever dans ce travail. Le format rétrospectif de l'étude est un potentiel biais de sélection des patients mais aussi un biais d'information avec des données manquantes. En outre, il s'agit d'une étude monocentrique sur le CHU de TOURS, s'intéressant alors uniquement aux pratiques locales propres à son équipe de transplantation

hépatique (réanimateurs, anesthésistes, chirurgiens) mais aussi au profil de ses patients. Toutefois, cela permet de dresser un tableau des habitudes du centre et d'en tirer des conclusions comparativement aux méta-analyses sus citées. Par ailleurs, afin d'être le plus exhaustif possible, le recrutement s'étend sur 10 ans (2011-2022), date de la première transplantation hépatique à Tours. Il faut alors prendre en considération, l'amélioration de la médecine, la meilleure performance des techniques et des techniciens, l'expérience pouvant aussi moduler la survie des patients sachant que l'appariement entre les deux groupes ne s'est pas fait sur la date de la transplantation. Le petit nombre de patients ayant bénéficié de techniques de suppléance hépatique, 31 au total apparaît aussi comme une limite pour l'extrapolation des résultats par manque de puissance. Par ailleurs, sans recommandation claire, ni preuve formelle de l'intérêt de l'épuration hépatique, l'indication de celle-ci était laissée à la discrétion du praticien. Tout comme le protocole de soin qui variait d'un patient à l'autre, certains recevant du MARS, du SPAD ou des échanges plasmatiques avec certains bénéficiant d'une seule séance contre 4 pour d'autres.

D'ailleurs, dans une méta analyse datant de 2019 (21) 165 patients avec une ACLF recevant au moins 5 séances de MARS avaient une survie sans transplantation à 30 jours de 73,3% versus 58,5% pour ceux ayant eu moins de 5 séances ($p=0,041$). Dans la plupart des études de patients en ACLF, 3 à 4 séances étaient programmées dans les 5 premiers jours puis la thérapeutique était poursuivie selon la réponse au traitement. Il en est de même pour les patients en ALF, dans une étude contrôle randomisée de 2013 la survie sans transplantation était de 57,1% chez les patients bénéficiant de plus de 3 séances versus 17%. Or, dans notre étude, nous n'avons pas appareillé les patients selon le nombre de séances reçues ni même le type d'épuration hépatique. Pour les patients ayant reçu un échange plasmatique, il n'existait pas de protocole clair avec une proportion albumine/PFC variable.

La comparaison avec d'autres études ou méta analyses se retrouve limitée par les définitions de l'ACLF utilisées dans chacune des études. Et cela doit être clairement défini pour permettre à chaque clinicien d'appliquer le résultat des études. La seule étude prospective contrôlée (étude de Qin et al (45)) qui a rapporté un bénéfice des échanges plasmatiques comparativement au traitement médical standard était faite avec une définition de l'ACLF différente que celle définie par l'étude CANONIC (2). Il faut aussi prendre en considération que la plupart des études menées sur le sujet sont chinoises avec des étiologies de défaillance hépatique différentes à l'Europe (majoritairement virale), ce qui rajoute une difficulté quant aux conclusions et à l'applicabilité du travail.

Il faut souligner aussi que ce travail s'est basé sur la base de données des patients transplantés et non sur l'ensemble des patients en ACLF qui ont été épurés. Par conséquent,

d'autres études sont nécessaires pour définir l'impact sur la mortalité des systèmes d'épuration chez les patients en ACLF qui n'ont pas été transplantés. Cependant notre étude avait pour objectif d'évaluer les conséquences de la suppléance hépatique sur le devenir post-TH et non d'étudier le devenir des patients en attente de TH.

VI- CONCLUSION

La transplantation hépatique apparaît comme une thérapeutique essentielle mais la pénurie de greffons crée la nécessité de réfléchir à la mise en place de suppléance hépatique en soutien en attente de la transplantation hépatique pour diminuer le nombre de défaillances et diminuer la mortalité au décours de la transplantation hépatique.

Notre étude a montré que cette thérapeutique est associée à plus de complications hémorragiques en post-opératoire sans effet sur la mortalité à 28 jours, 1 an ou 5 ans. L'absence d'effets bénéfiques peut être en lien avec l'absence d'amélioration suite aux séances d'épuration hépatiques des défaillances d'organe ou du bilan.

De futurs essais contrôlés, randomisés, étudiant l'utilisation des échanges plasmatiques ou d'autres techniques de suppléance hépatique devront être menés afin de confirmer ou d'infirmer ces résultats.

VII- OUVERTURE

D'autres thérapeutiques de suppléance hépatique sont en cours de développement avec par exemple la technologie ADVOS « advanced organ support system » qui représente un nouveau type de dialyse à l'albumine introduit en 2013. Contrairement au MARS, le circuit à l'albumine de l'ADVOS est régénéré en changeant le pH et la température. Cela a montré des résultats comparables au MARS dans une analyse rétrospective in vitro.

DIALYVE (46) est aussi un nouvel outil de dialyse qui remplace l'albumine dysfonctionnelle et élimine les DAMPS et PAMPS chez les patients en défaillance hépatique. Un essai contrôlé randomisé a été publié en 2023 chez 32 patients en ACLF avec une cirrhose alcoolique et a mis en évidence une sécurité d'utilisation mais aussi une diminution du CLIF-SOFA et des pathogènes inflammatoires.

Une étude de phase 3 multicentrique est actuellement en cours étudiant la survie à court terme des sujets en ACLF ayant eu un échange plasmatique avec de l'albumine humaine à 5%.

Quoi qu'il en soit, la prise en charge de la défaillance hépatique chez un patient cirrhotique en ACLF doit surtout faire l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire par les équipes de transplantation avec encore la persistance de nombreuses interrogations.

VIII - RÉFÉRENCES

1. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int.* mars 2009;3(1):269-82.
2. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology.* juin 2013;144(7):1426-1437.e9.
3. Sacleux SC, Ichaï P, Coilly A, Boudon M, Lemaitre E, Sobesky R, et al. Liver transplant selection criteria and outcomes in critically ill patients with ACLF. *JHEP Rep.* janv 2024;6(1):100929.
4. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver Transplantation in Highest Acuity Recipients: Identifying Factors to Avoid Futility. *Ann Surg.* juin 2014;259(6):1186.
5. Kwong AJ, Goel A, Mannalithara A, Kim WR. Improved posttransplant mortality after share 35 for liver transplantation. *Hepatol Baltim Md.* janv 2018;67(1):273-81.
6. Artru F, Sacleux SC, Ursic-Bedoya J, Ntandja Wandji LC, Lutu A, L'Hermite S, et al. Long-term outcome following liver transplantation of patients with ACLF grade 3. *J Hepatol.* 7 juill 2024;S0168-8278(24)02346-8.
7. Artru F, Goldberg D, Kamath PS. Should patients with acute-on-chronic liver failure grade 3 receive higher priority for liver transplantation? *J Hepatol.* juin 2023;78(6):1118-23.
8. Karvellas CJ, Lescot T, Goldberg P, Sharpe MD, Ronco JJ, Renner EL, et al. Liver transplantation in the critically ill: a multicenter Canadian retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 9 févr 2013;17(1):R28.
9. Levesque E, Winter A, Noorah Z, Daurès JP, Landais P, Feray C, et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int.* 2017;37(5):684-93.
10. Artzner T, Michard B, Weiss E, Barbier L, Noorah Z, Merle JC, et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: Stratifying utility based on pretransplant factors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2020;20(9):2437-48.
11. Sundaram V, Patel S, Shetty K, Lindenmeyer CC, Rahimi RS, Flocco G, et al. Risk Factors for Posttransplantation Mortality in Recipients With Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure: Analysis of a North American Consortium. *Liver Transpl.* juin 2022;28(6):1078.
12. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol.* nov 2018;69(5):1047-56.
13. Michard B, Artzner T, Lebas B, Besch C, Guillot M, Faitot F, et al. Liver transplantation in critically ill patients: Preoperative predictive factors of post-transplant mortality to avoid futility. *Clin Transplant.* déc 2017;31(12).
14. Artzner T, Michard B, Weiss E, Barbier L, Noorah Z, Merle JC, et al. PS-212-Liver transplantation in patients with grade 3 acute-on-chronic liver failure: Pre-transplant risk factors of post-transplant mortality. *J Hepatol.* 1 avr 2019;70(1):e140.

15. Knaak J, McVey M, Bazerbachi F, Goldaracena N, Spetzler V, Selzner N, et al. Liver transplantation in patients with end-stage liver disease requiring intensive care unit admission and intubation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juin 2015;21(6):761-7.
16. 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.* oct 2017;67(4):708-15.
17. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* sept 2004;10(9):1109-19.
18. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2003;23 Suppl 3:39-43.
19. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* juill 2005;43(1):142-8.
20. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(6):R169.
21. Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, Pavesi M, Olmedo C, Catalina MV, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819879565.
22. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KLC. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* sept 2004;10(9):1099-106.
23. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg.* mai 2011;98(5):623-31.
24. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2012;58(1):51-9.
25. Zheng Z, Li X, Li Z, Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Ther Med.* oct 2013;6(4):929-36.
26. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatol Baltim Md.* mars 2013;57(3):1153-62.
27. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2000;6(3):277-86.

28. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut*. mars 2010;59(3):381-6.
29. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. oct 2002;36(4 Pt 1):949-58.
30. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. déc 2007;46(6):1853-62.
31. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Hüsing-Kabar A, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med*. oct 2017;45(10):1616-24.
32. Bellmann R, Graziadei IW, Feistritzer C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. janv 2004;10(1):107-14.
33. Montero JL, Pozo JC, Barrera P, Fraga E, Costán G, Domínguez JL, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc*. oct 2006;38(8):2511-3.
34. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. déc 2003;39(6):984-90.
35. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. avr 2012;142(4):782-789.e3.
36. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. janv 2016;64(1):69-78.
37. Xia L, Qiao ZY, Zhang ZJ, Lv ZC, Tong H, Tong Y, et al. Transplantation for EASL-CLIF and APASL acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients: The TEA cohort to evaluate long-term post-Transplant outcomes. *EClinicalMedicine*. juill 2022;49:101476.
38. Cervantes-Alvarez E, Vilatoba M, Limon-de la Rosa N, Mendez-Guerrero O, Kershenovich D, Torre A, et al. Liver transplantation is beneficial regardless of cirrhosis stage or acute-on-chronic liver failure grade: A single-center experience. *World J Gastroenterol*. 28 oct 2022;28(40):5881-92.
39. Sundaram V, Mahmud N, Perricone G, Katarey D, Wong RJ, Karvellas CJ, et al. Longterm Outcomes of Patients Undergoing Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. déc 2020;26(12):1594-602.
40. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure – a prospective, randomised crossover study. *Crit Care*. 4 janv 2016;20(1):2.

41. Artru F, Sacleux SC, Ursic-Bedoya J, Pageaux GP, Louvet A, Saliba F. Evaluation of the transplantation of ACLF grade 3 model (TAM) in the multicenter French experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 1 juill 2023;29(7):785-7.
42. Hernaez R, Karvellas CJ, Liu Y, Sacleux SC, Khemichian S, Stein LL, et al. The novel SALT-M score predicts 1-year post-transplant mortality in patients with severe acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* sept 2023;79(3):717-27.
43. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* sept 2015;22(5):382-90.
44. Kantola T, Koivusalo AM, Parmanen S, Höckerstedt K, Isoniemi H. Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system. *World J Gastroenterol.* 28 juin 2009;15(24):3015-24.
45. Qin G, Shao JG, Wang B, Shen Y, Zheng J, Liu XJ, et al. Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience. *Medicine (Baltimore).* déc 2014;93(28):e338.
46. Agarwal B, Cañizares RB, Saliba F, Ballester MP, Tomescu DR, Martin D, et al. Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on- chronic liver failure. *J Hepatol.* juill 2023;79(1):79-92.

Vu, le Directeur de Thèse
Docteur Isaure BRETEAU

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'I' followed by a large 'B' and a checkmark-like flourish.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

THOUVENOT Margot

77 pages – 12 tableaux – 16 figures

Résumé :

Introduction : Le traitement curatif ultime de la cirrhose décompensée est la transplantation hépatique (TH) mais au préalable des techniques d'épuration hépatique peuvent être mise en place afin d'améliorer les défaillances et optimiser la transplantation. Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de la mise en place de ces techniques de dialyse hépatique, à savoir le *Single Pass Albumin Dialysis* (SPAD), le *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS®) ou les échanges plasmatiques, sur le management per et post-opératoire des patients en insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation.

Matériel et méthode : Sur les 1021 patients transplantés entre 2011 et 2021, 31 ont bénéficié d'une technique d'épuration hépatique. Pour chaque patient, les données démographiques, les principales comorbidités, l'étiologie de la cirrhose, les complications, le facteur de décompensation, les données préopératoires biologiques, per-opératoires et post-opératoires, la mortalité à J28, 1 an et 5 ans ont été recueillies. Nous avons ensuite apparié en 2 : 1 les patients épurés avec d'autres patients transplantés ; l'appariement était effectué au plus proche selon l'âge, le sexe, le motif de la TH, l'étiologie de la cirrhose, le grade de l'ACLF et la présence ou non d'une ventilation mécanique. Le critère principal d'évaluation était la mortalité à J28, 1 an et 5 ans.

Résultats : Chez les patients en ACLF, il n'existe pas de downstaging des défaillances entre le premier jour d'hospitalisation et le jour de la transplantation comparativement au groupe ayant reçu un traitement médical standard ($p=0,157$). Il n'existe par ailleurs pas de différence sur la gestion per-opératoire entre les groupes mais un nombre de reprises chirurgicales plus important dans le groupe épuré ($p=0,002$). Il n'existe pas de diminution de la mortalité que ce soit à J28 ($p = 0,658$), 1 an ($=0,195$) ou 5 ans ($p=0,754$) post transplantation hépatique.

Conclusion : Le recours à l'épuration hépatique, que ce soit dans l'ACLF, n'a pas montré d'impact sur la gestion per-opératoire des patients présentant une insuffisance hépatique aiguë sévère dans notre cohorte, ni d'impact sur la mortalité globale en post-transplantation hépatique

Mots clés : ACLF, Transplantation hépatique, Épuration hépatique, Mortalité

Jury :

Président du Jury : Professeur Eric LEVESQUE

Directeur de thèse : Docteur Isaure BRETEAU

Membres du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER

Monsieur Thibault CAMOZZI

Madame Mathilde BARBAZ

Date de soutenance : 09 octobre 2024