

XIV éme séminaire atelier national de gastro entérologie
Le 12 et 13 janvier 2010

ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE
ACLF

Dr BOUARIOUA-Dr AFREDJ
CHU Mustapha

- ◉ Introduction
- ◉ Cadre nosologique
- ◉ Hépatopathie sous-jacente
- ◉ Facteur déclenchant
- ◉ Conséquences physiopathologiques
- ◉ Histologie hépatique chez ACLF
- ◉ Scores pronostiques
- ◉ Traitement
- ◉ conclusion

INTRODUCTION

- ❑ ACLF: terme récemment inventé
- ❑ Données limitées sur cette nouvelle entité
- ❑ Pas de consensus sur la définition

1995
Utilisation de
ce terme

2004
Groupe
d'étude

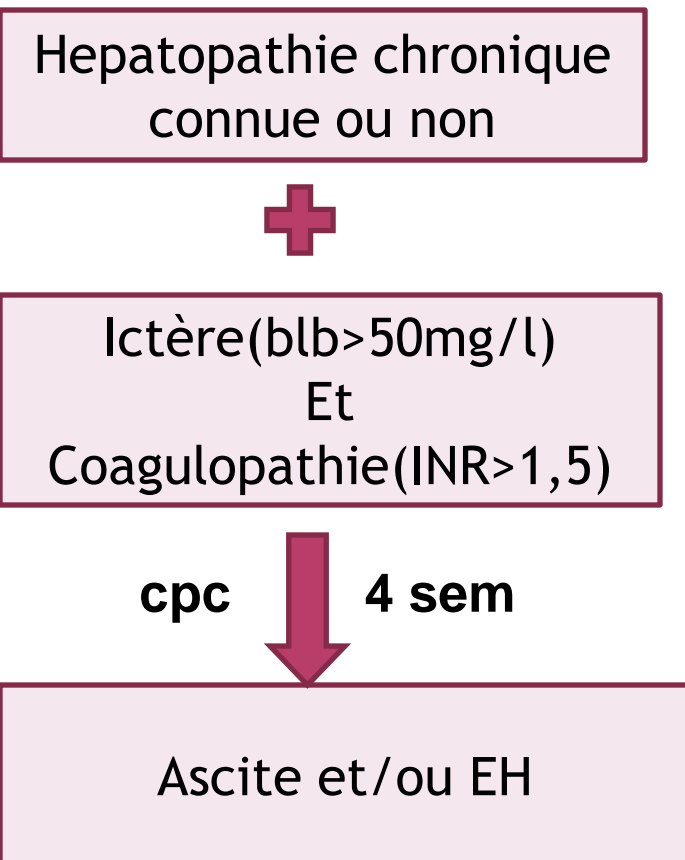
2008
Consensus
APASL

2009
étude AASLD

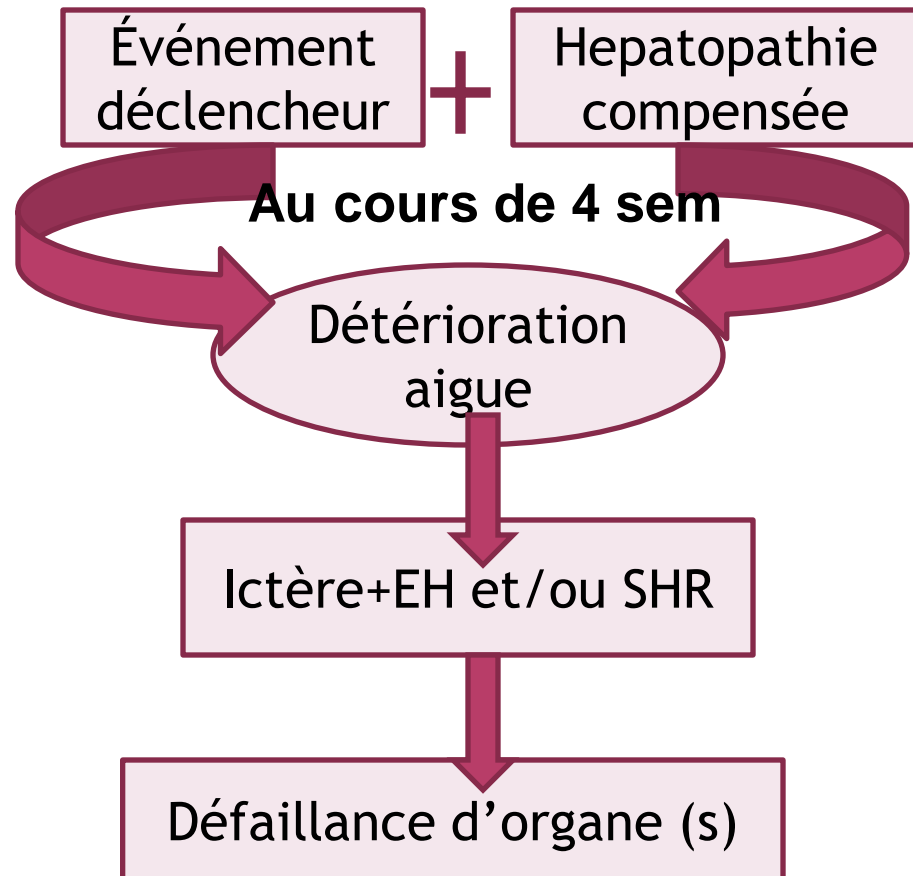
CADRE NOSOLOGIQUE

ABSENCE D'UNIFORMITÉ

⊙ APASL 2008

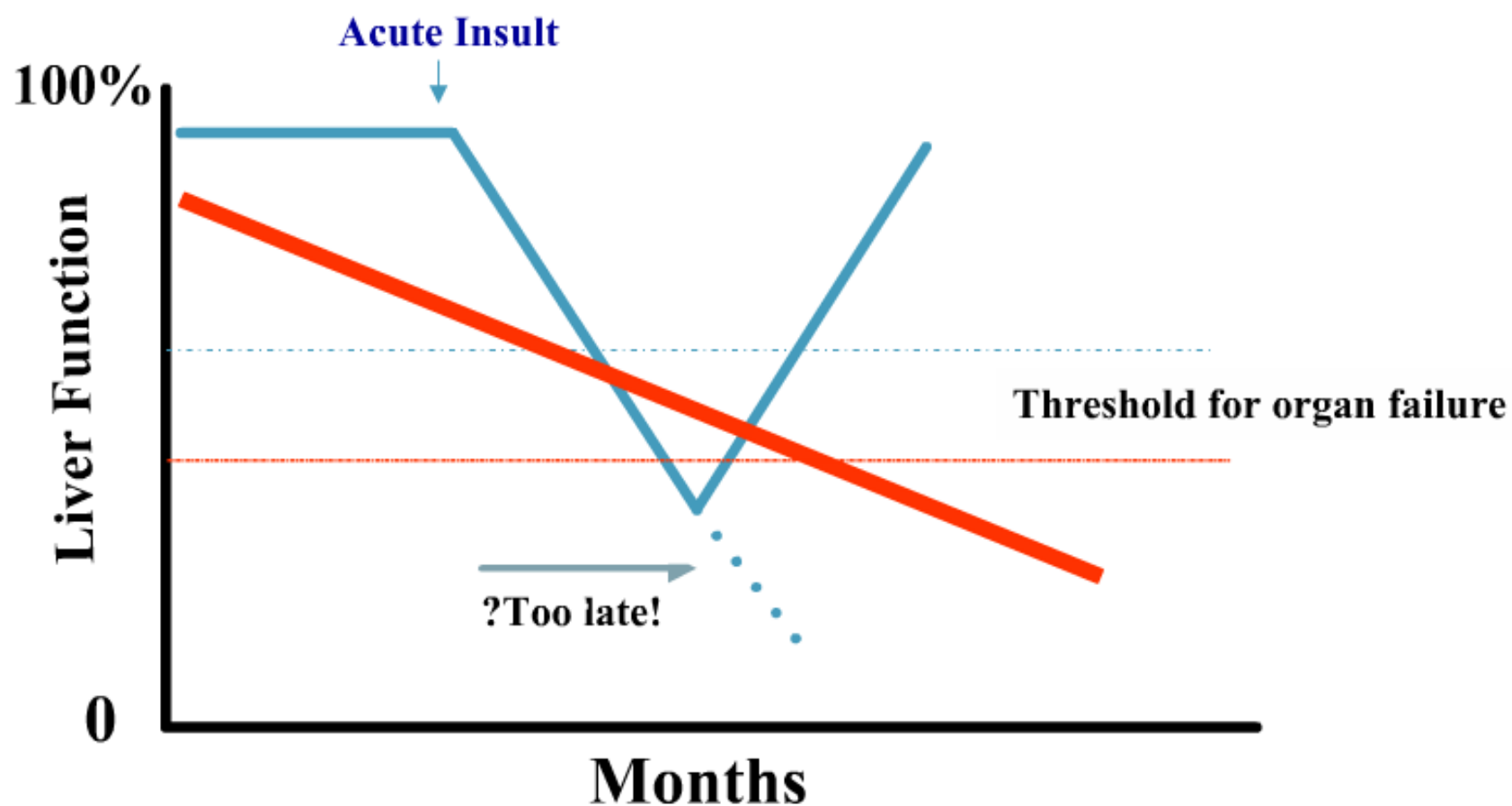


⊙ AASLD 2009



Acute Deterioration of 'Stable Cirrhosis' vs Chronic Decompensation

Capture rectangulaire



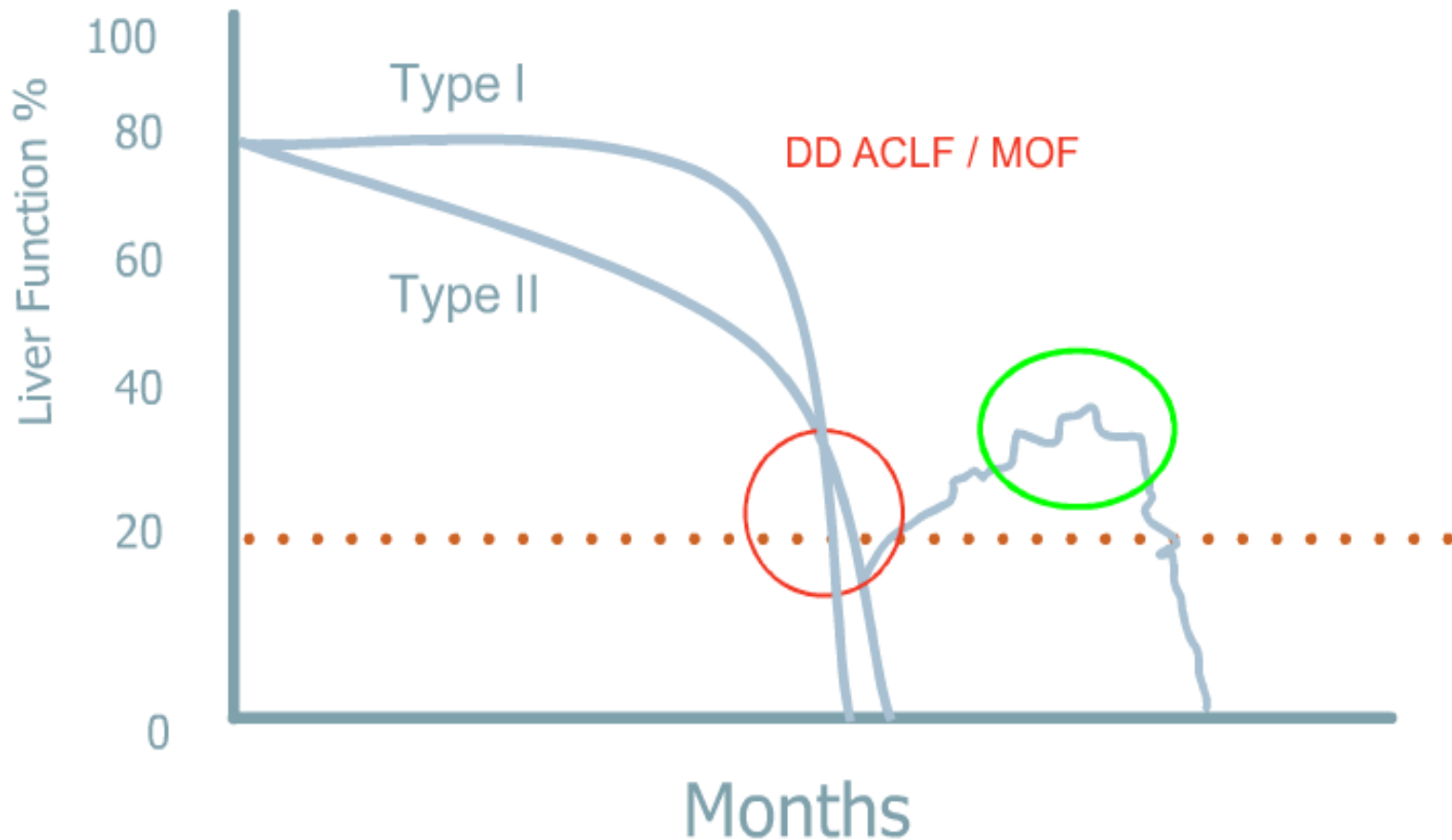
CE N'EST PAS

- Une ALF: détérioration sur foie sain
- Une décompensation de la cirrhose
 - Ascite
 - Hémorragie digestive
 - Une infection d'ascite...
- Une hépatite alcoolique grave.

The Modified Clinical Concept (Kamath, Malago, Jalan) Type I & II Acute-on-Chronic

Type 1: décompensation ultérieure

Type 2: pas de décompensation ultérieure



HEPATOPATHIE SOUS-JACENTE

- Présence d'une cirrhose ou d'une hépatite chronique de toute étiologie:
 - virale
 - auto-immune
 - Steatohépatite non alcoolique
 - Maladie cholestatique du foie
 - Maladie métabolique du foie
- Non inclus la stéatose: maladie bénigne n'évolue pas toujours vers l'hepatopathie

TABLE 1 ETIOLOGY OF UNDERLYING CHRONIC LIVER DISEASE IN ACLF

	alcohol	Hepatitis B/C	CRYPTOGENETIC	OTHERS
UK(n=312)	65	17	5	13
Germany(n=143)	75	14	4	7
Germany(n=27)	52	33	7	8
Germany(n=13)	54	23	-	23
Germany(n=24)	79	8		13
Austria(n=196)	71	10	10	9
Korea(n=10)		80	20	
Singapore(n=9)		78	22	
Singapore(n=26)	15	42	19	24
Chine(n=338)	13	82		5
India (n=42)	17	67	9	7
India (n=43)	26	52	17	5

FACTEUR DÉCLENCHANT

- ⊙ Potentiellement réversible
- ⊙ leur nature varie en fonction :
 - Région géographique
 - Population étudiée
 - Hépatopathie sous-jacente

ETIOLOGIES INFECTIEUSES

- ⊙ Réactivation du VHB: spontanée, chimio intensive ou trt immunosuppresseur , après la thérapie antirétrovirale hautement active pour le VIH ou la réactivation du VHB occulte et infection par le rituximab anti-CD20
- ⊙ Réactivation VHC: après immunosuppresseur
- ⊙ Surinfection avec hépatite E
- ⊙ Infection bactérienne, parasitaire, fongique

ETIOLOGIES NON INFECTIEUSES:

- ◉ Alcool consommation active dans les 4 dernières semaines
- ◉ Médicaments hépatotoxiques et herbes
- ◉ Poussée d'HAI, de maladie de wilson
- ◉ RVO est débattue...

Si 1ere décompensation hémorragique

Sans ATCD d'hepatopathie chronique

absence d'ictère

- ◉ Sepsis: est-il un événement initial ?
- ◉ Intervention chirurgicale controversé

What constitutes underlying chronic liver disease?

Fatty liver

NASH

Chronic hepatitis

Asymptomatic undiagnosed cirrhosis

Known compensated cirrhosis

Decompensated cirrhosis



What constitutes the acute insult?

Hepatotropic viruses

Non-hepatotropic viruses

Bacterial infection
Sepsis

Alcohol and other toxins

Variceal bleed

HBV flares



What constitutes the "liver failure" of ACLF?

PHYSIOPATHOLOGIE

Pas claire

Review Article

Med Sci Monit, 2005; 11(3): RA76-85

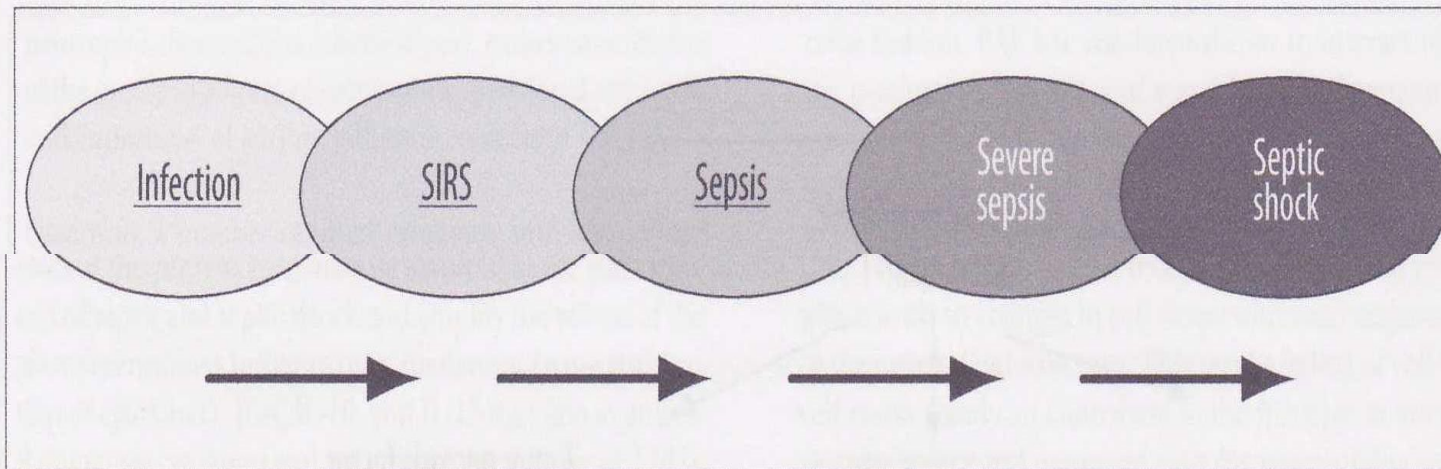


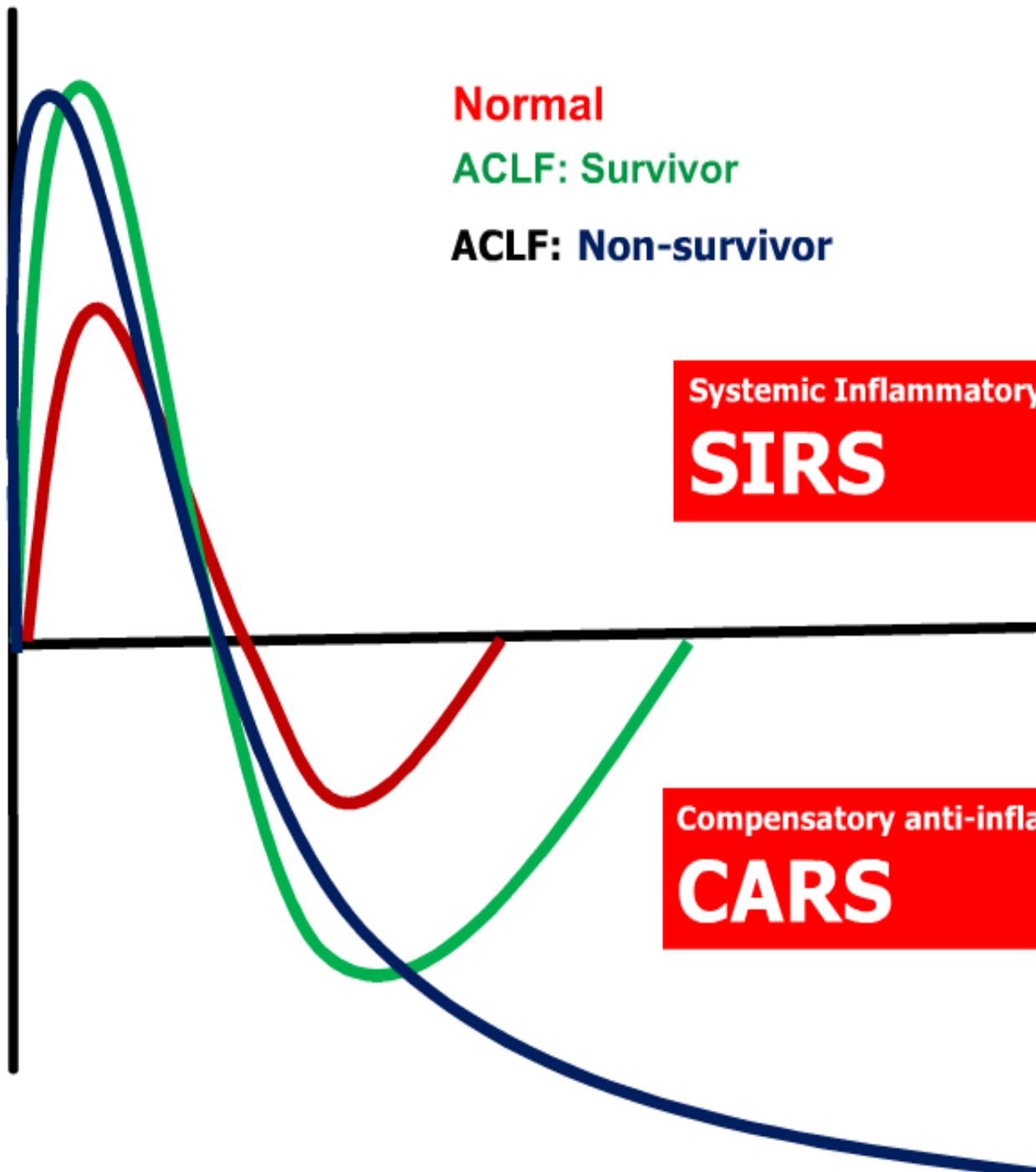
Figure 1. Septic shock represents the end of the spectrum of increasing inflammation and host response to a toxic insult (i.e. infection). An overlap is usually observed during the different steps of the cascade of events leading to the manifestations of septic shock.

Syndrome de réponse inflammatoire systémique: SIRS

Présence d'au moins 2 des signes suivants:

- ⊙ $T > 38^{\circ}$ ou $< 36^{\circ}$
- ⊙ $FC > 90/\text{minute}$
- ⊙ $Fr > 20 / \text{min}$ ou $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- ⊙ $GB > 12000/\text{mm}^2$ ou $< 4.000/\text{mm}^2$ ou $< 10\%$ de cellules immatures

Immune response



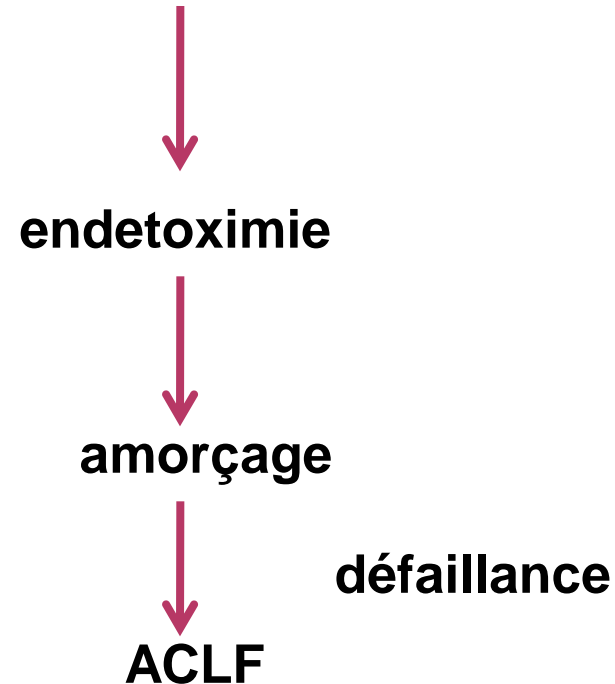
Systemic Inflammatory response
SIRS

Compensatory anti-inflammatory response
CARS

COMMENT LA CIRRHOSE PRÉDISPOSE A L'INFECTION ?

Cirrhose → Altération de la perméabilité intestinale

Croissance de l'expression
de TLR's 2 et 4
Foie, rein, cerveau



Liver Failure



Endotoxemia
Reduced Protein/Complement Synthesis
Reduced Immune surveillance
Reduced Albumin Function



Immune Paralysis



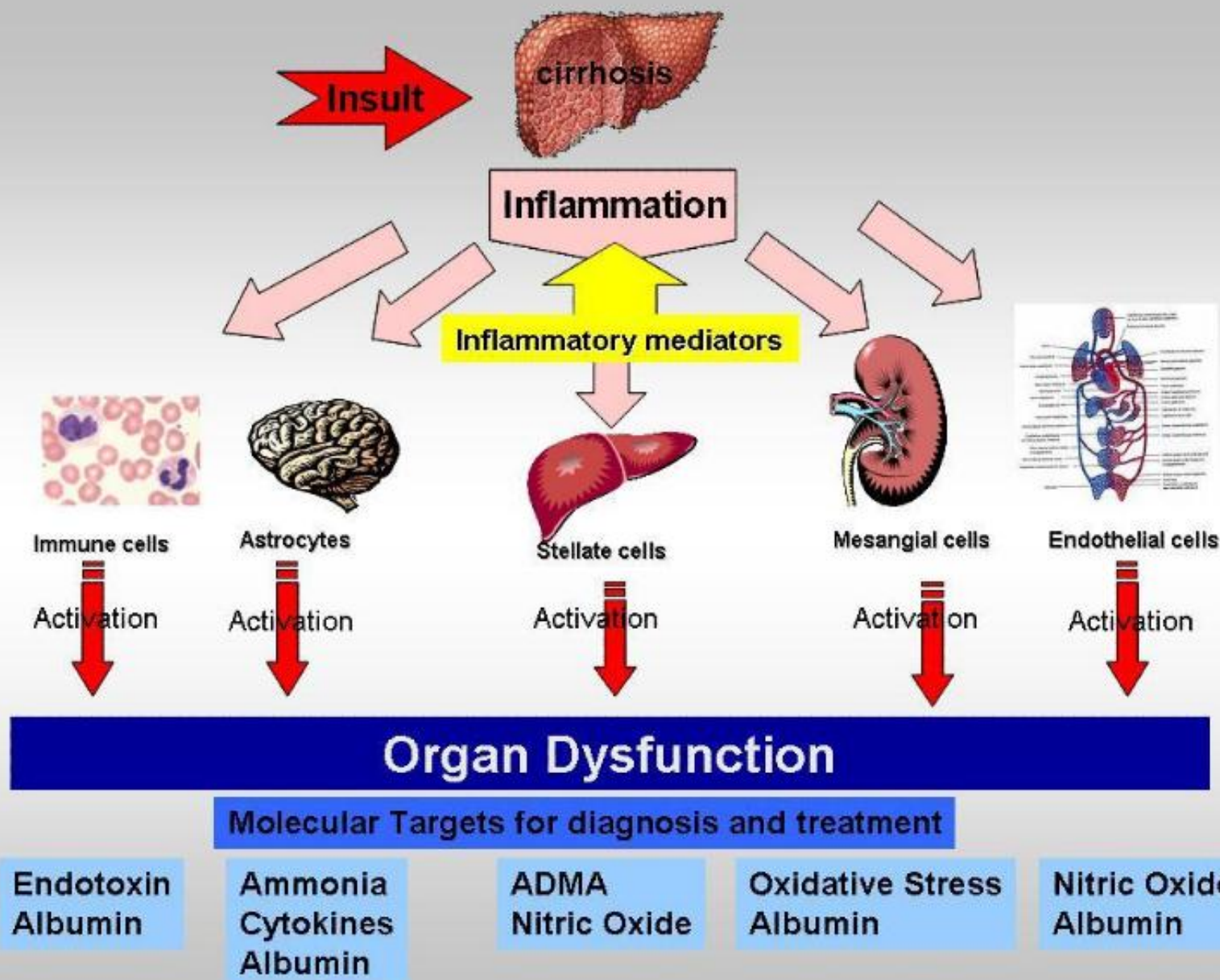
Innate Immunity

Neutrophils: Phagocytic Defect
Monocytes: DR loss
NK Cells

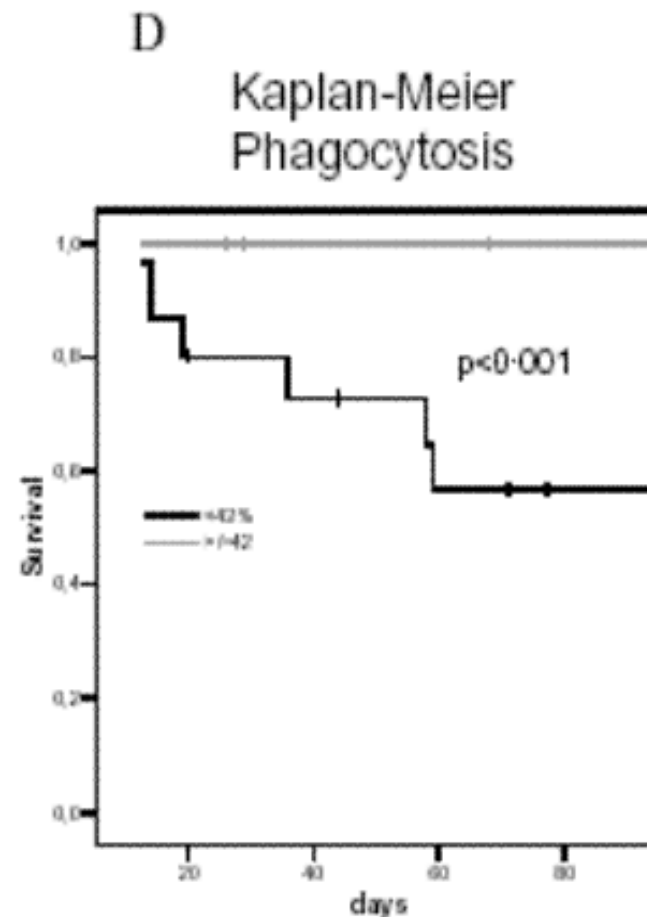


Adaptive Immunity

T-cell exhaustion
Inability to proliferate
Increased Apoptosis

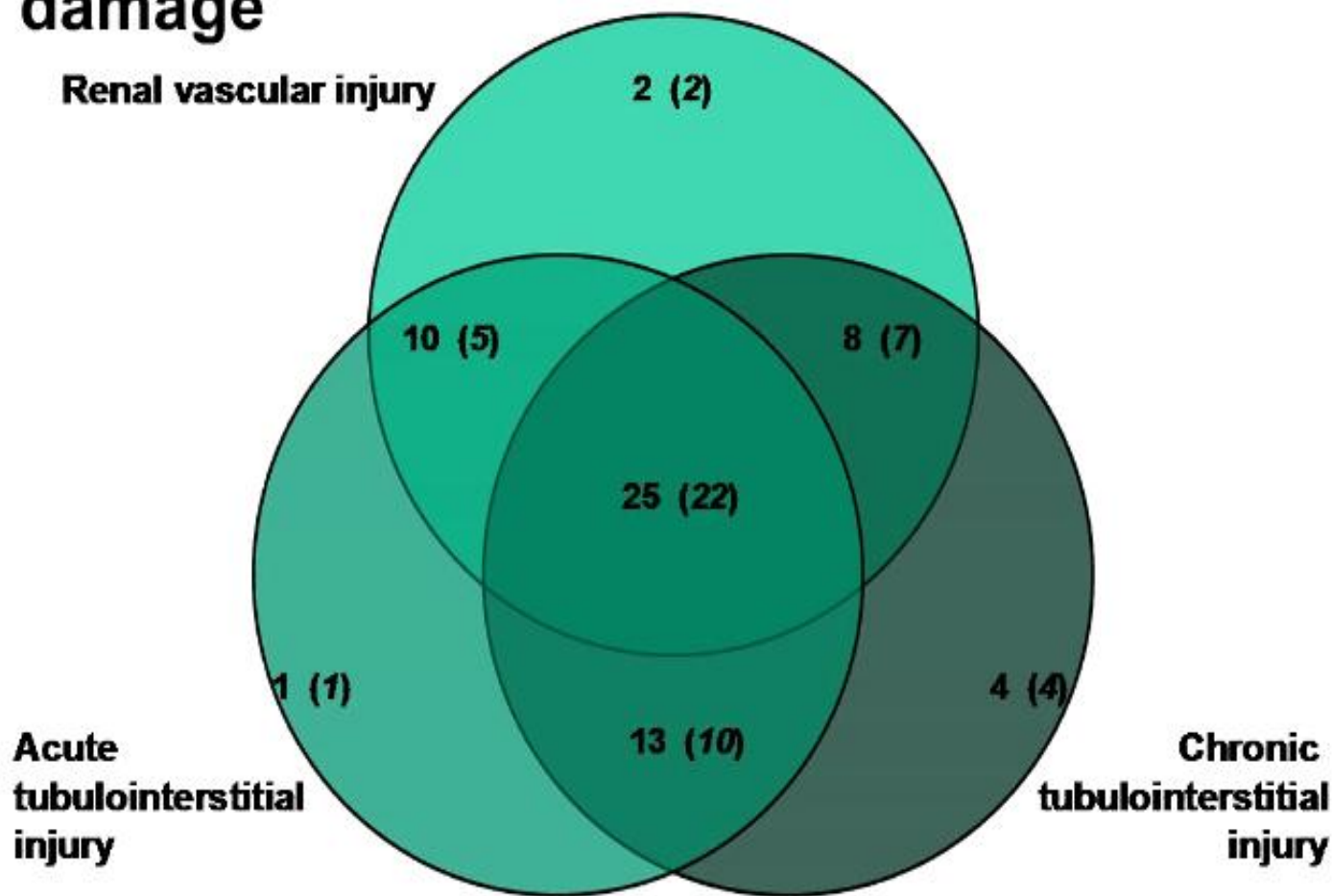


**Neutrophil
Dysfunction
predicts risk
of mortality**



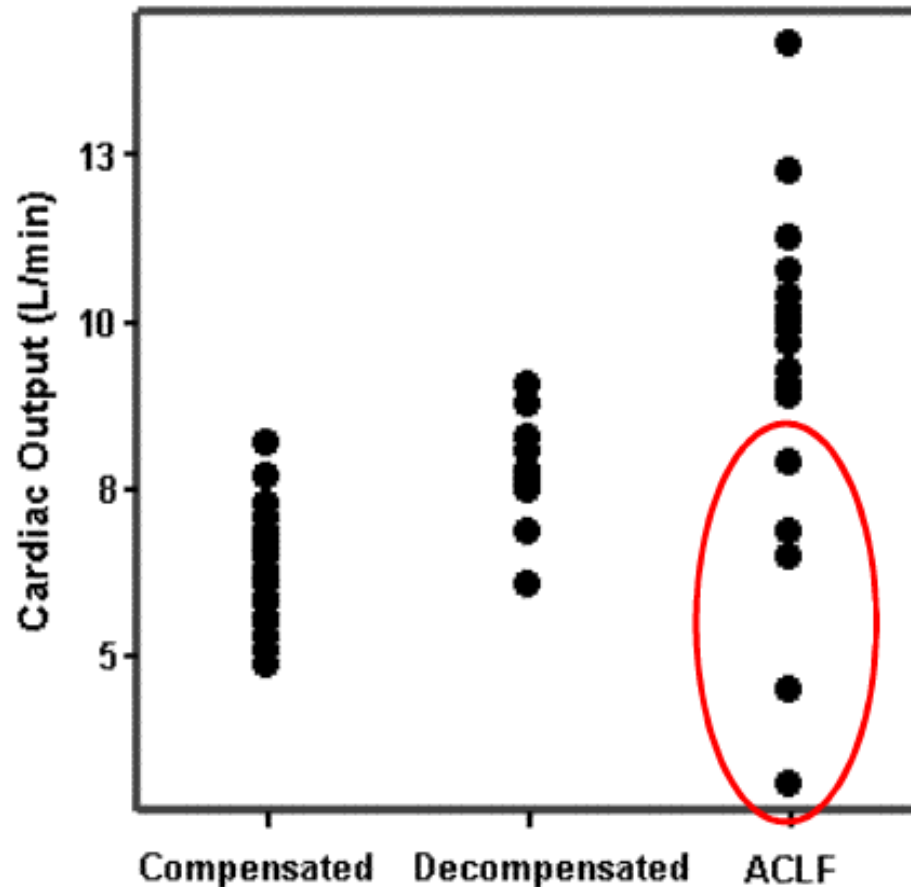
**Selection of patients for intensive
antibiotic prophylaxis**

Renal dysfunction of ACLF is associated with structural damage



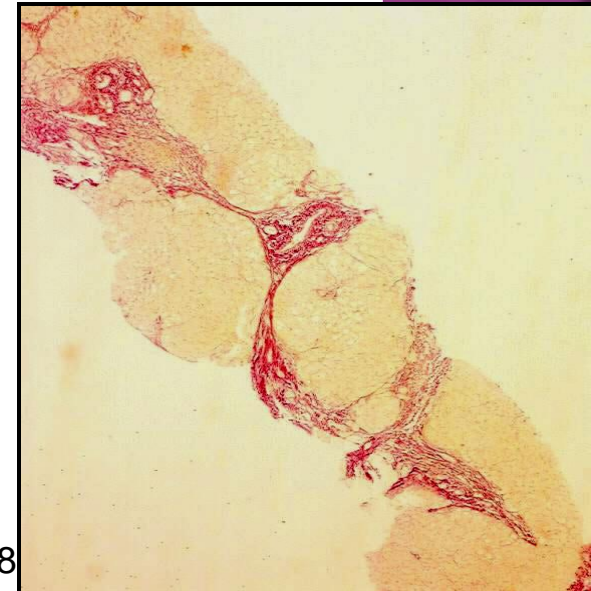
- Implications for long term renal support
- Combined Liver-Kidney Transplantation

Cardiovascular Hemodynamics in ACLF



HISTOLOGIE HEPATIQUE CHEZ ACLF

- ◉ Études peu nombreuses, faible effectif
- ◉ Pas de signes pathognomoniques
- ◉ Par voie trans jugulaire : plus sure +++
- ◉ Caractères histo:
 - orientation étiol: Ballonisation, Cholestase, nécrose,
 - hépatopathie sous jacente



SCORES PRONOSTIQUES

Respiration (number of patients results were available = 59)				
SOFA score	1	2	3	4
PaO ₂ / FiO ₂	<400	<300	<200	<100
Survivors	1	3	7	0
Non survivors	6	12	18	12
Coagulation (number of patients results were available = 101)				
SOFA score	1	2	3	4
Platelet count In lakhs	< 1.5	<1	<0.5	<0.2
Survivors	1	2	4	6
Non survivors	5	6	20	42
Liver (number of patients results were available = 97)				
SOFA score	1	2	3	4
Bilirubin mg/dl	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Survivors	14	3	0	2
Non survivors	54	17	4	3
Renal (number of patients results were available = 103)				
SOFA score	1	2	3	4
Creatinine mg/dl	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Survivors	20	0	0	0
Non survivors	69	8	4	2
Cardiovascular (number of patients results were available = 102)				
Hypotension and vasopressor support				
SOFA Score	1	2	3	4
Survivors	1	0	1	2
Non survivors	4	20	13	21

Score SOFA

Table 1 : Demographic data and severity score in two groups:

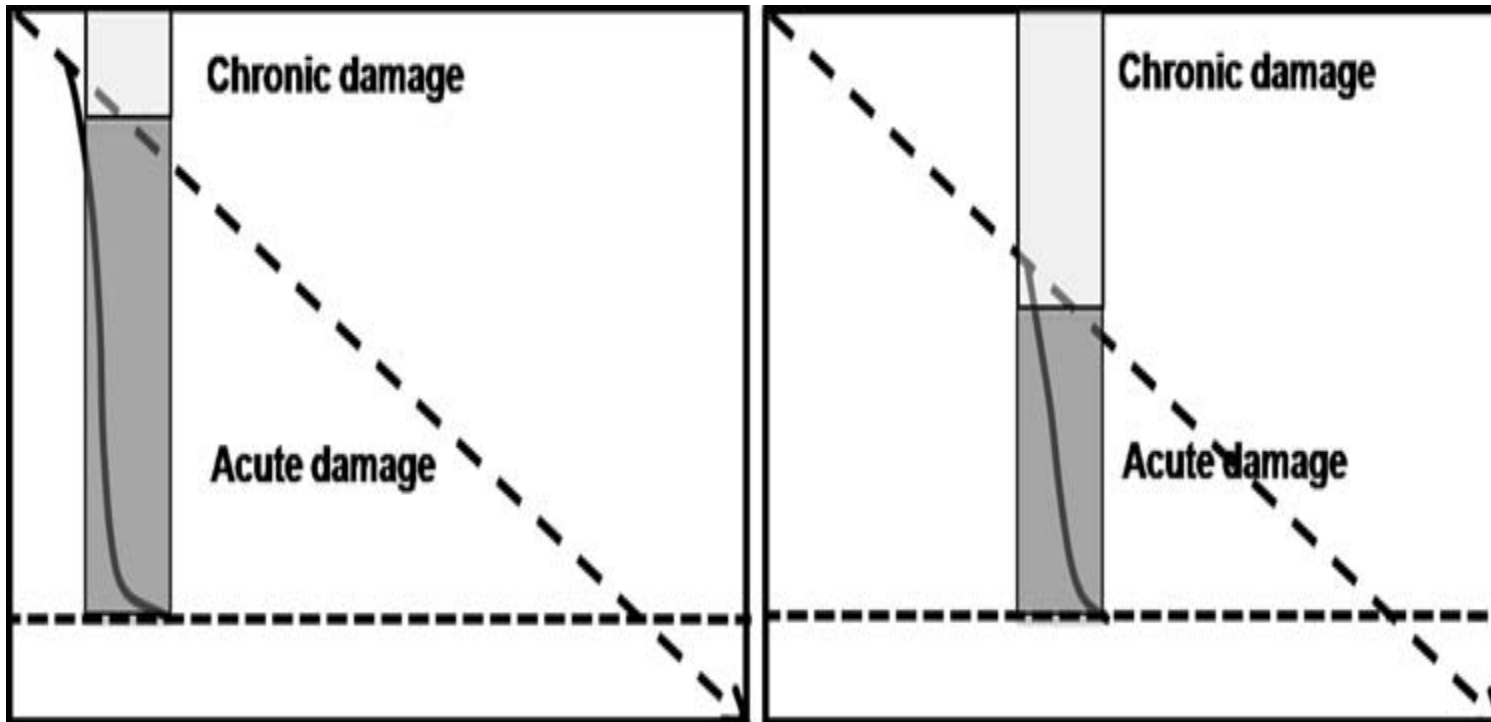
Variables		Paracetamol and Morphine Group.	Morphine Group.
Frequency		20	20
Gender	Male	17	12
	Female	3	8
Mean Age (years)		43.4±13	40.3±12.4
Range		22-69	21-62
Weight (Kg)		70±15	72±10
Trauma Score		15±1	14±2
APACHE II Score		9±3	10±3

Score APACH II

ÉTUDE MENÉE PAR DR JALAN PUBLIÉE A L'EASL 2010

Conclusion: la mortalité dépend du nombre d'organes atteints

1 organe	21%
2 organes	55%
3 organes	100%

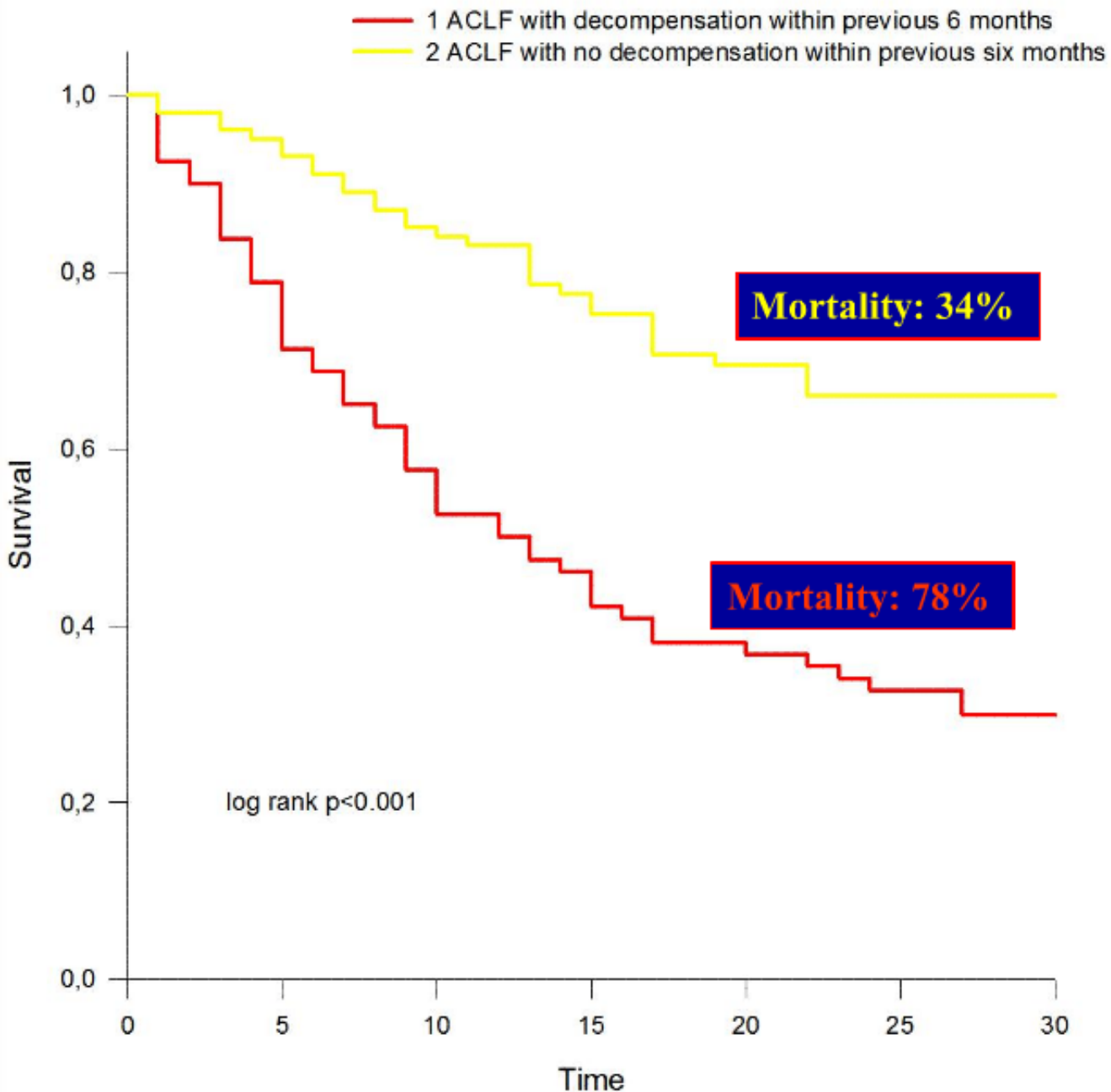


Hepatopathie chronique stable, événement aigue grave: ACLF



Hepatopathie chronique grave, événement aigue léger: ACLF

Survival Analysis



No difference between groups in

Age
Sex
Aetiology
Precipitants

TRAITEMENT

Mesures générales:

- ⊙ Mesures de revascularisation: SG5%, inotropes...
- ⊙ Nutrition +++
- ⊙ Antibiotiques
- ⊙ Colloïdes, cristalloïdes, terlipressine, Alb: SHR

Traitement étiologique:

- ⊙ Corticoïdes en cas d'HAI
- ⊙ Arrêt de prise d'alcool, médicament, toxique...
- ⊙ TRT anti-viral

VHB ET ACLF: QUE FAIRE ?

- ◉ Le traitement antiviral: indiqué
- ◉ La lamivudine :courte durée
l'entécavir ou le ténofovir : long terme, forte suppression virale et éviter les résistances.
- ◉ traitement prophylactique recommandé:
AgHBs + traités par chimiothérapie.
- ◉ données insuffisantes pour recommander
antiviraux: AgHBs- et AcHBc +.

LAMIVUDINE AND ENTECAVIR SIGNIFICANTLY IMPROVED THE PROGNOSIS OF EARLY-TO-MID STAGE HEPATITIS B RELATED ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE

- **OBJECTIVE:** To clinically study the antiviral effects of lamivudine and entecavir on patients with early-to-mid stage Hepatitis B related acute on chronic liver failure (HBV-ACLF). **METHODS;** A prospective, randomized, open and parallel controlled clinical trial was designed to observe the antiviral effects of nucleoside analogues on patients with early-to-mid stage HBV-ACLF. Three groups were set for controlled study, i. e. basic treatment group, lamivudine plus basic treatment group and entecavir plus basic treatment group.
- **RESULTS:** **One month after treatment**, the improvement rates of lamivudine group and entecavir group were **58.85% and 59.15%** respectively, significantly higher than that of basic treatment group which was **34.84%** (Chi(2) = 9.8323, P = 0.043). **By the end of six months, the cumulative survival rates of patients with the antiviral treatments, i.e., lamivudine, entecavir, were 65.8%, 60.1%, significantly higher than that (42%) without the antiviral treatment** (P = 0.045, P = 0.04 respectively). The cumulative survival rate in patients with a MELD score < 30 was higher than that with a MELD score over 30 (Chi(2) = 3.920, P = 0.048). For the patients with pretreatment HBV DNA > or = 10(7), the cumulative survival rate in patients with entecavir treatments group was higher than that of patients in basic treatment group (Chi(2) = 5.014 P= 0.025). According to the Ordinal Regression analysis, antiviral therapy by using either lamivudine or entecavir could significantly increase the improvement rate of patients with early-to-mid stage HBV-ACLF. But severe complications, including hepatorenal syndrome, electrolyte imbalance and hepatic encephalopathy, medical history of liver cirrhosis, and pretreatment HBV DNA > or = 10(7) had significant impacts on prognosis of this group patients.
- **CONCLUSIONS:** Antiviral therapy by using either lamivudine or entecavir could significantly increase the survival rate of patients with early-to-mid stage HBV-ACLF •

DISPOSITIF DE SUPPORT MARS®: CE QUE L'ON PEUT EN ATTENDRE

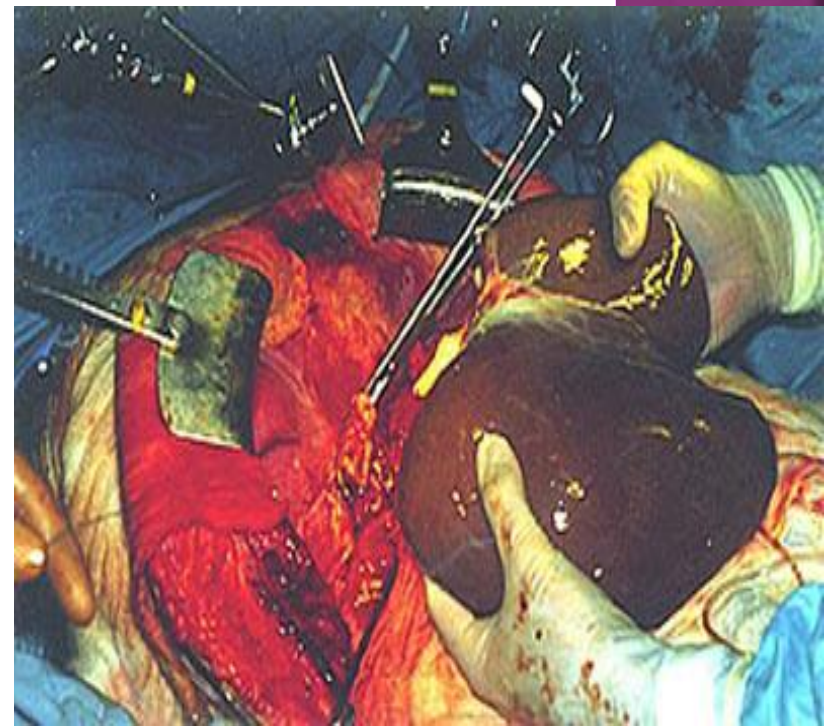
Améliorer/corriger l'encéphalopathie	oui
Améliorer les paramètres biologiques si IRA	oui
Améliorer l'hémodynamique si défaillance circulatoire	peut-être
Corriger la défaillance multi viscérale	non
Améliorer la survie	non
Améliorer les chances d'accès à la TH	peut-être

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Liver transplant in patients with ACLF:

12.1 Criteria when to transplant:

- 12.1.1 Liver transplantation should be performed according to prognosis scores suggesting death within the next 3 months. (2b, B)
- 12.1.2 King's College Hospital criteria need further validation for patients with ACLF. (2b, B)
- 12.1.3 Earlier intervention if HRS develops. (2b, B)
 - 12.1.3.1 However, liver transplantation should not be performed when there is HRS with anuria. (3b, C)
 - 12.1.3.2 Results of liver transplantation are better when HRS has been partially controlled by terlipressin. (2b, B)

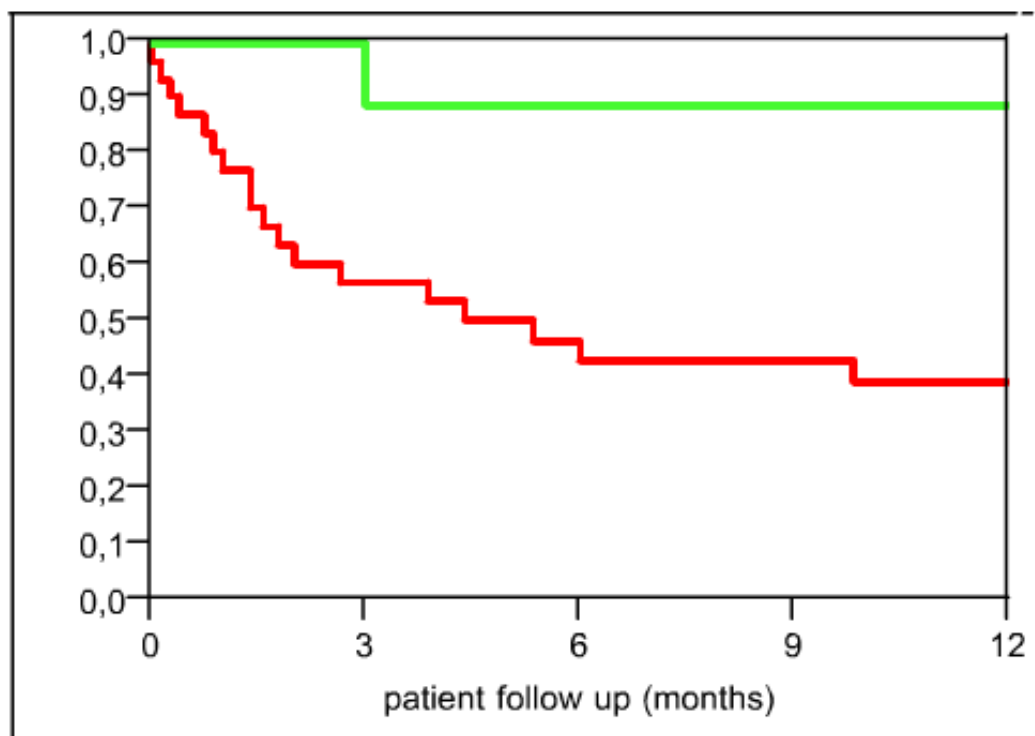


CRITÈRES DE **NON** TRANSPLANTATION:

- HRS avec anurie
- état hémodynamique instable ou nécessité de forte dose d'inotrope (sepsis, saignement).
- infection bactérienne grave.
- infection fongique.
- œdème cérébral ou une hémorragie intracrânienne.

LDLT in ACLF patients: Results in Essen

The role of timing!



Test	ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
Log-Rank	6,0026	1	0,0143
Wilcoxon	5,7388	1	0,0166

CONCLUSION

TAKE HOME MESSAGES

- Cadre nosologique mal défini
- **Physio-pathologie complexe:**
 - Inflammation
 - Infection
- **Conséquences physio-pathologiques multiples:**
 - paralysie immunité
 - hémodynamique cardio-vasculaire, hépatique
 - dysfonctionnement rénal structurels distincts de HSR
 - dysfonction cérébrale /œdème cerebral
- ⊙ **TRT : réanimation, TRT étiologique, MARS, TH**
- Risque élevé de mortalité +++
- Réversible si facteur précipitant est contrôlé
- ⊙ **compréhension de la physiopathologie: nouvelles thérapeutiques**

MERCI