

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 109

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'hépatogastroentérologie)

par

Mathilde FRON

Née le 19 Juillet 1987 à PARIS XIV

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre 2015

**L'INTERET DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'UNE CIRRHOSE DECOMPENSEE**

Président : Monsieur le Professeur BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme GOURNAY

Table des matières

ABREVIATIONS	5
GENERALITES	7
I. Morbi-mortalité de la cirrhose	7
II. Susceptibilité aux infections	8
III. Prédiction de mortalité dans la cirrhose	9
1. <i>Child Pugh, MELD et ses dérivés</i>	9
2. <i>Scores pronostiques en réanimation</i>	10
3. <i>Marqueurs sanguins à visée pronostique</i>	19
IV. La procalcitonine	20
1. <i>Généralités</i>	20
2. <i>Procalcitonine et sepsis</i>	22
3. <i>La procalcitonine comme marqueur pronostique</i>	22
4. <i>Les autres causes d'augmentation de la procalcitonine</i>	23
ETUDE CLINIQUE	21
I. Introduction	24
II. Patients et méthode	25
1. <i>Population de l'étude</i>	25
2. <i>Données</i>	25
3. <i>Analyses statistiques</i>	26
III. Résultats	27
1. <i>Patients</i>	27
2. <i>Survie globale</i>	29
3. <i>Procalcitonine, CRP et infection</i>	29
4. <i>Analyse univariée</i>	35
5. <i>Analyse multivariée</i>	38
IV. Discussion	42
BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXES	51

Au Dr Jérôme GOURNAY, merci pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant ce sujet et merci de m'avoir accompagnée tout le long de mon internat. J'espère ne pas vous avoir déçu.

A Monsieur le Professeur BRULEY DES VARANNES, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Tamara, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'ai toujours apprécié votre engagement pour la formation des internes, et nos séances de bibliographies du mercredi matin resteront un très bon souvenir.

A Emmanuel, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton engagement quotidien dans la formation des internes en endoscopie, toujours dans une ambiance conviviale et bienveillante.

A Edouard NAUX, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, soit assuré de ma profonde amitié.

A Pauline GUILLOUCHE, merci pour tes conseils avisés dans la relecture de ce travail. C'est un plaisir de travailler avec toi en tant que co-interne et en tant que chef. Ta capacité d'analyse, de synthèse et ton efficacité resteront toujours pour moi un exemple.

Je tiens à remercier ici tous les médecins qui ont contribué à ma formation en particulier l'équipe du CHU de Nantes, du Centre Hospitalier de la Roche sur Yon et du Centre René Gauducheau. : Matthieu, Roger, François, Mr LAFARGUE, Morgane, Marc, Estelle, Caroline, Yann, Arnaud, Florence, Philippe, Charlotte, Bertrand et Nicolas.

A tous les infirmiers et aides-soignants des différents services où j'ai travaillé : merci de m'avoir appris le travail en équipe le plus souvent dans la bonne humeur !

Je remercie les Dr MARTY et LEVOIR du service de gastroentérologie du Centre Hospitalier Paris Saint Joseph d'avoir fait naître en moi une vocation pour la spécialité et de me faire confiance en me permettant de poursuivre ma formation au sein de leur équipe.

A tous mes co-internes : c'est grâce à vous que cette étude a pu être réalisée, vous qui avez pensé à prélever tous ces dosages chez nos patients hospitalisés ! Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, vous avez été d'un soutien indispensable tout au long de mon internat : Sami et Caroline, Carelle, Vincent, Marie F, Marie D, Fanny, Greg, Nico, Lulu, Lucille, Mathieu, Sarah, Annie, Ludo, Raph, Paul...

A tous les nantais que j'ai rencontré pendant mon internat : Claire, Elise, Charly, Arthur, Cécile, Romain, Hélios, Carine, Pauline, Thomas et tous ceux que j'oublie.

Merci à l'équipe des solides pour ces années sur les bancs de la fac, tous ces fous rires et tous les voyages que l'on a fait ensemble autour du monde : Morgan, Marion, Laura, Iannis, Pierre et Greg. J'espère qu'il y en aura encore plein d'autres ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour la suite !

Merci à Jonathan, mon partner de sous colle, grâce à toi la D4 restera un bon souvenir !

Merci à Gauthier, pour ton amitié. Merci pour tes conseils avisés dans la relecture de ce travail.

Merci à mon père, sans qui rien n'aurait été possible. Je te dédie cette thèse. La fierté que je vois dans tes yeux aujourd'hui est le plus beau des cadeaux.

Merci à mes frères et sœur : Pauline, Julien et Stan. Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir soutenu pendant toutes ces années !

A Guillaume, merci pour ton Amour, ta confiance, et ton soutien au quotidien. Quelle bonne idée j'ai eu de venir à Nantes pour croiser ta route ! J'espère que celle que l'on fera ensemble sera encore longue et belle !

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD: American Association for the Study of Liver Disease

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure

AD: Acute Decompensation

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ALAT: Alanine Aminotransférase

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ASAT: Aspartate Aminotransférase

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BMI : Body Mass Index

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIF- ACLF: Chronic Liver Failure Consortium for Acute-on-Chronic Liver Failure

CLIF-AD: Chronic Liver Failure Consortium for Acute Decompensation

CRP: C-reactive Protein

EASL: European Association for the Study of the Liver

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

EH: Encéphalopathie Hépatique

ESCIM: European Society of Intensive Care Medicine

FiO₂: Fraction d'Oxygène Inspiré

GGT: Gamma-Glutamyltranspeptidase

HAA: Hépatite Alcoolique Aigue

HTA: Hypertension Artérielle

IGS: Index de Gravité Simplifié

IL : Interleukine

INR: International Normalized Ratio

ISLA: Infection Spontanée du Liquide d'Ascite

LPS: Lipopolysaccharide-Binding Protein

MELD: Model of End Stage Liver Disease

Na+: Sodium

PAL: Phosphatase Alcaline

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaire Neutrophile

RVO : Rupture de Varices Œsophagiennes

SAPS : Simplified Acute Physiology Score

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SIRS : Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

SpO2: Saturation Périphérique en Oxygène

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TNF alfa: Tumor Necrosis Factor Alfa

TP: Taux de Prothrombine

TRACE: Time-Resolved Amplified Cryptate Emission

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

GENERALITES

I. Morbi-mortalité de la cirrhose

La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération^{1,2}. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale à l'origine d'hémorragie par rupture de varices œsogastriques et d'encéphalopathie hépatique, infection du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire².

L'insuffisance hépatique est définie par une altération globale des fonctions de synthèse, de transformation métabolique et d'épuration biliaire normalement assurées par le foie. En pratique courante, on mesure le degré d'insuffisance hépatique par la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation³.

Il s'agit d'une maladie fréquente et grave. Il y a environ 700 000 cas de cirrhose en France, dont 30 % au stade sévère, qui entraînent 10 000 à 15 000 décès par an. Le diagnostic survient en moyenne à l'âge de 50 ans.

Si l'alcool, les virus des hépatites et l'obésité sont à l'origine de la majorité des cirrhoses, un certain nombre d'autres étiologies existent mais sont plus rares. La cirrhose est diagnostiquée souvent tardivement. En effet, son histoire naturelle est marquée par sa découverte à un stade non compliqué dans un tiers des cas, et à un stade compliqué dans deux tiers des cas. Près de 40 % des cirrhotiques ont une maladie non compliquée asymptomatique qui dure entre 1 et 10 ans¹.

Des anomalies pulmonaires non spécifiques, responsables d'une hypoxémie modérée, sont fréquentes au cours de la cirrhose. Les principales anomalies sont des épanchements pleuraux (équivalents d'ascite), une compression des bases et des atélectasies liées à l'ascite, un œdème pulmonaire en cas d'anasarque et surtout des pneumopathies infectieuses. Plus rarement, deux anomalies spécifiques de l'hypertension portale peuvent apparaître : le syndrome hépato pulmonaire et l'hypertension portopulmonaire^{3,2}.

Malgré l'amélioration de la prise en charge des complications de la cirrhose, la morbi-mortalité reste élevée en particulier liée à l'hypertension portale⁴.

La rupture de varices œsophagiennes est associée à une mortalité à 6 semaines de 15 à 20%⁴. Trente pour cent des cirrhotiques hospitalisés présentent une infection bactérienne dont la mortalité par épisode est d'environ 40 %. La médiane de survie du syndrome hépatorénal de type 1 est de seulement un mois.

II. Susceptibilité aux infections

Les patients porteurs d'une cirrhose ont une prédisposition accrue aux infections^{5,6,7}. L'inhibition des défenses immunitaires est d'autant plus profonde que l'insuffisance hépatique est sévère. Au total, l'incidence des infections bactériennes chez les cirrhotiques hospitalisés est de 30 à 50 % contre 10 % environ chez les non cirrhotiques⁸. Les infections virales graves et les infections fongiques sont plus rares que les infections bactériennes. Toutefois, leur incidence est également plus élevée que chez des non cirrhotiques.

Celles-ci sont favorisées par des modifications de la flore intestinale et de la barrière intestinale. Cette prédisposition aux infections est expliquée par une diminution de l'activité du système réticulo-endothélial, la diminution des mécanismes d'opsonisation par les anticorps et le complément dans le liquide d'ascite, une dysfonction des polynucléaires neutrophiles, et des facteurs iatrogènes^{5,9}.

Selon la méta-analyse de Arvaniti *et al.* publiée dans *Gastroenterology* en 2010⁶, chez les patients cirrhotiques, une infection multiplie la mortalité par 4. Trente pour cent des patients décèdent dans le premier mois, et 30% à 1 an. La mortalité hospitalière des patients cirrhotiques atteints d'une infection est de 15%, plus de deux fois celle des patients sans infection. La présence d'une infection est responsable de 30 à 50% des décès dans la cirrhose⁷.

Les patients cirrhotiques avec une infection développent fréquemment une défaillance multiviscérale au cours de laquelle peuvent coexister une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une insuffisance circulatoire et un coma, ainsi que des complications infectieuses nosocomiales¹⁰.

En pratique, il est d'autant plus difficile de sortir de ce cercle vicieux qu'il n'existe pas de moyen de corriger artificiellement la défaillance centrale, l'insuffisance hépatique, au même titre que l'hémodialyse corrige l'insuffisance rénale.

La proposition d'admission d'un patient cirrhotique en réanimation soulève fréquemment de la part des réanimateurs des réticences étant donné la forte probabilité de décès attribuée a priori à ces patients.

En effet, la mortalité des patients cirrhotiques admis en réanimation rapportée par Thomson *et al.* est d'environ 45%¹¹. Ce chiffre est bien supérieur au chiffre moyen de mortalité en réanimation qui est d'environ 20 %. Les facteurs le plus souvent associés à la mortalité sont : la présence de troubles hémodynamiques, la nécessité de ventilation artificielle et l'existence d'une insuffisance rénale aiguë.

La transplantation hépatique doit être envisagée chez les patients avec une cirrhose compliquée, selon les recommandations de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Disease). Elle ne doit pas pour autant être un traitement de sauvetage. Aux États-Unis et en Europe, les greffes sont attribuées en priorité aux patients les plus graves. Du fait de la rareté des greffons, un tel système nécessite d'avoir de puissants marqueurs pronostiques pour identifier les patients avec le taux de mortalité à court terme le plus élevé, dans le but de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une prise en charge intensive.

III. Prédiction de mortalité dans la cirrhose

Les scores développés en hépatologie, spécifiques ou non des complications de la cirrhose, permettent d'évaluer plus précisément le pronostic des patients atteints d'une cirrhose, d'en discuter le transfert en réanimation ou d'accélérer, le cas échéant, un projet de greffe hépatique. Les scores de réanimation permettent quant à eux de discuter la poursuite ou non des thérapeutiques actives.

1. Child Pugh, MELD et ses dérivés

On utilise aujourd'hui en pratique courante le score de Child-Pugh développé en 1964, et modifié en 1973¹³. Il associe des paramètres cliniques (ascite, encéphalopathie), et biologiques (bilirubine totale, taux de prothrombine et albumine) (Annexe 1). Ce score a été largement validé pour prédire la mortalité chez le patient cirrhotique. Ainsi, la survie des patients Child A à un an et deux ans est de 100 % et 85 %, celle des patients Child B de 80 % et 60 % et celle des patients Child C de 45 % et 35 %⁴. Les variables incluses dans ce score permettent d'évaluer les fonctions de synthèse (albumine, TP) et

d'élimination hépatique (bilirubine). Cependant, l'albumine, le TP, et la bilirubine sont dépendantes de la présence d'un sepsis, d'une dénutrition, de troubles de la coagulation ou de la présence d'une insuffisance rénale et ne sont donc pas parfaitement spécifiques de la maladie hépatique. Par ailleurs, les paramètres cliniques sont subjectifs et soumis à l'appréciation de l'observateur, ce qui les rend peu reproductibles.

Le score de MELD (Model of End Stage Liver Disease) et le MELD-Na (score modifié selon la natrémie), sont des indicateurs de sévérité utilisés pour prioriser les patients inscrits sur liste de transplantation¹².

Il est défini par la formule suivante :

$$\text{MELD} = 9,57 \times \text{Log}(\text{créatinine sérique, mg/dL}) + 3,78 \times \text{Log}(\text{bilirubine, mg/dL}) + 11,20 \times \text{Log}(\text{INR}) + 6,431$$

Ils utilisent le taux de créatinine sérique, la bilirubine totale et l'INR (International Normalized Ratio). Le score MELD n'évalue pas certains facteurs prédictifs associés à la maladie hépatique évoluée (âge, hypertension portale, encéphalopathie hépatique, dénutrition).

Ces scores reflètent surtout le degré d'insuffisance hépatocellulaire et ne rendent pas toujours compte d'évènements surajoutés. De ce fait, au-delà d'une certaine gravité d'insuffisance hépatique, ils apparaissent insuffisants pour la prédiction du décès à court terme.

2. Scores pronostiques en réanimation

Le score SOFA pour Sepsis-related Organ Failure Assessment a été créé après la conférence de l'ESCIM (European Society of Intensive Care Medicine) à Paris en 1994¹³. Le but était de développer un score pour améliorer la compréhension des mécanismes et l'histoire naturelle des dysfonctions d'organes et ainsi d'évaluer l'impact des traitements sur l'évolution de ces dysfonctions. Six défaillances d'organes ont été choisies empiriquement avec des défaillances cotées de 1 à 4 pour chaque organe. Le score minimal est de 6 et maximal de 24.

Tableau I : SOFA score

Organe ou Système	0	1	2	3	4
Respiration : PaO₂/FiO₂ (Torr)	>400	≤400	≤300	≤200 avec support respiratoire	≤100 avec support respiratoire
Coagulation : plaquettes (x10/mm³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Foie : Bilirubine (μmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Cardiovasculaire : Hypotension	Pas d'hypotension	PAM<70mmHg	Dopamine ≤5 ou Dobutamine (quelle que soit la dose)	Dopamine >5 ou A≤0.1 ou NA≤0.1	Dopamine >15 ou A>0.1 ou NA>0.1
Système nerveux : Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine (μmol/L) ou diurèse	<110	110-170	171-299	300-440 ou <500mL/j	>440 ou <200mL/j

PAM : Pression Artérielle Moyenne, A : Adrénaline, NA : Noradrénaline, Torr : pour convertir en kPa multiplier par 0.1333

Le score a été développé pour les patients présentant un sepsis puis validé depuis sur tous les malades admis en réanimation sur de larges cohortes prospectives internationales. Il est associé à la mortalité à court, moyen et long terme avec une aire sous la courbe ROC proche de 0,85. Le taux de mortalité dépasse 60% chez les patients avec un score SOFA mesuré à 4 par défaillance, contre 25% chez les patients avec un score à 0¹³.

Parmi les scores APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) disponibles, le score APACHE II est le plus utilisé et le plus validé dans la littérature. Il permet de classer les malades admis en réanimation selon 12 variables prédictives de survie accessibles en routine, associées à l'âge et à l'existence d'une maladie antérieure à l'admission en réanimation. Une aggravation du score (de 0 à 71) était corrélée à une majoration du risque de mortalité chez 5 815 patients hospitalisés en réanimation de 13 hôpitaux¹⁴. L'objectif initial de cette publication était plus de comparer des stratégies thérapeutiques chez des patients à l'admission que de prédire la mortalité des malades hospitalisés en réanimation.

Tableau II : APACHE II

Organe ou Système	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Température rectale (°C)	≥41	39.0-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Pression Artérielle Moyenne (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Fréquence cardiaque (/min)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-55	≤39
Fréquence respiratoire (ventilé ou non ventilé) (/min)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygénation (mmHg)									
Si FiO2>0.5 utiliser (A-a)D02	≥500	350-499	200-349		<20 0				
Si FiO2>0.5 utiliser PaO2					>70	61-70		55-60	<55
pH artériel	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodium (mmol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potassium (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Créatinine (mg/dL) : compte double si insuffisance rénale aigue	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hématocrite (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocytes (x10 ³ /mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Score de Glasgow	Score= 15- score de glasgow								
HC03-	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

A= Score Physiologique Total Aigu (APS)	Somme de toutes les variables	
B= Age	≤44=0 point 45-54 ans=2 points 55-64 ans=3 points 65-74 ans=5 points ≥75 ans=6 points	
C=Antécédents	Si le patient a un antécédent de défaillance d'organe ou d'immunosuppression	1) Patients pris en charge en urgence hors contexte post-opératoire = 5 points 2) Contexte post-opératoire= 2 points
APACHE II score = somme A+B+C		

Le score Simplified Acute Physiology Score (SAPS) ou Index de Gravité Simplifié (IGS) a été développé en 1984 en utilisant 14 variables pressenties prédictives de mortalité chez les patients hospitalisés en réanimation et validé sur une cohorte de 679 malades de réanimation médicale et chirurgicale. Le score dérivé SAPS II ou IGS II comprend 17 variables associées à la mortalité chez 8 369 patients de la cohorte multicentrique de développement¹⁵. L'aire sous la courbe ROC pour la prédiction de survie était excellente dans la cohorte de validation à 0,86. Les variables prises en compte comprennent des éléments biologiques et anamnestiques de gravité à la prise en charge du malade : urémie, taux de leucocytes, bicarbonates, rapport PaO₂/FiO₂, recours aux amines mais aussi l'âge, la notion de prise en charge chirurgicale urgente ou encore l'existence d'une affection tumorale métastatique, d'un SIDA.

Levesque *et al.* ont montré en 2012 dans une étude publiée dans Journal of Hepatology¹⁶ que le score SOFA et le score SAPS II avaient une meilleure valeur prédictive de mortalité chez les patients cirrhotiques admis en réanimation que le score de CHILD PUGH, le score de MELD ou le MELD-Na avec des aires sous la courbe de ROC à 0,92 et 0,89 respectivement.

1. Acute-on-chronic liver failure : une nouvelle entité dans l'évolution de la cirrhose

En 2013, afin d'améliorer la performance des scores pronostiques dans la cirrhose, l'étude CANONIC, sous l'égide de L'EASL (European Association for the Study of the

Liver) a défini une nouvelle entité clinique nommée Acute-on-chronic Liver Failure (décompensation aiguë sur hépatopathie chronique) sur une population de 1343 patients cirrhotiques dans 12 centres européens universitaires.¹⁷ Les trois critères majeurs de l'ACLF définis dans cette étude étaient : une décompensation aiguë (ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive, infection bactérienne), une défaillance d'organe (définie par le CLIF-SOFA score), et un taux de mortalité à 28 jours élevé (> 15%).

2. Le CLIF-SOFA score

Le CLIF-SOFA score est un score basé sur 6 variables, chacune valant 5 points, comprenant la fonction hépatique, la fonction rénale, la coagulation, la fonction cérébrale, l'hémodynamique et la fonction respiratoire. Il est dérivé du SOFA score, score initialement utilisé pour l'ensemble des patients admis en réanimation pour un sepsis et modifié pour la cirrhose. Il se base sur un consensus d'experts et a été développé pour cette étude à partir de nombreuses références. Comme le SOFA score, le CLIF-SOFA inclue des sous-scores allant de 0 à 4 pour chacun des 6 composants, le score le plus sévère indiquant une défaillance plus sévère. Le score va de 0 à 24. Ce score est bien corrélé au MELD et MELD-Na.

Tableau III. CLIF-SOFA score

Organe/Système	0	1	2	3	4
Foie (bilirubine $\mu\text{mol/L}$)	<20,4	Entre 20,4 et 34	Entre 34 et 102	Entre 102 et 204	≥ 204
Rein (créatinine $\mu\text{mol/L}$)	<105	Entre 105 et 176	Entre 176 et 308	Entre 308 et 440 ou épuration extra rénale	≥ 440
Encéphalopathie hépatique (grade)	0	I	II	III	IV
Coagulation (INR)	<1,1	Entre 1,1 et 1,25	Entre 1,25 et 1,5	Entre 1,5 et 2,5	$\geq 2,5$ ou plq $\leq 20.10^9/\text{L}$
Hémodynamique (PAM mm Hg)	≥ 70	<70	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine ou terlipressine	Dopamine >5 ou A $\leq 0,1$ ou NA $\leq 0,1$	Dopamine >15 ou A $>0,1$ ou NA $>0,1$
Respiration PaO2/FiO2 ou	>400	>300 et ≤ 400	>200 et ≤ 300	>100 et ≤ 200	≤ 100
SpO2/FiO2	>512	>357 et ≤ 512	>214 et ≤ 357	>89 et ≤ 214	≤ 89

Note : A : Adrénaline, NA : Noradrénaline, PaO2 : pression partielle en oxygène, FiO2 : fraction d'oxygène inspiré, SpO2 : oxymétrie de pouls, PAM : pression artérielle moyenne

Ce score étant relativement complexe, les auteurs ont voulu développer un score plus simple pour diagnostiquer et grader l'ACLF, qu'ils ont appelé le CLIF-OF pour CLIF Organ Failure score.

Tableau IV: CLIF-OF score

Organe/Système	1	2	3
Foie (bilirubine $\mu\text{mol/L}$)	<102	≥ 102 et <204	≥ 204
Rein (créatinine $\mu\text{mol/L}$)	<176	≥ 176 et <308	≥ 308 ou épuration extra rénale
Encéphalopathie hépatique (grade)	0	1-2	3-4
Coagulation (INR)	Entre <2.0	≥ 2.0 et <2.5	$\geq 2,5$
Hémodynamique (PAM mmHg)	≥ 70	<70	Utilisation d'amines
Respiration			≤ 200
PaO₂/FiO₂	>300	>200 et ≤ 300	ou
ou	ou	ou	≤ 214
SpO₂/FiO₂	>357	>214 et ≤ 357	

Note : A : Adrénaline, NA : Noradrénaline, PaO₂ : pression partielle en oxygène, FiO₂ : fraction d'oxygène inspiré, Sp : oxymétrie de pouls, PAM : pression artérielle moyenne

Cette classification permet de définir 4 groupes de patients :

<p>Pas d'ACLF</p>	<ul style="list-style-type: none"> • patients sans défaillance d'organe • patients avec une défaillance d'organe non rénale (créatinine < 132 µmol/L), ou sans encéphalopathie • patients avec une défaillance uniquement cérébrale et une créatinine < 132 µmol/L • Mortalité à 28 jours de 4.7%, et à 90 jours de 14%
<p>ACLF 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • patients ayant une défaillance uniquement rénale • patients ayant une défaillance uniquement hépatique, ou bien de la coagulation, ou hémodynamique, ou respiratoire, avec un taux de créatinine sérique compris entre 132 µmol/L et 167 µmol/L et/ou une encéphalopathie hépatique légère à modérée • les patients avec une défaillance uniquement cérébrale et un taux de créatinine compris entre 132 µmol/L et 167 µmol/L • Mortalité à 28 jours de 22.1%, et à 90 jours de 40.7%
<p>ACLF 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • les patients avec deux défaillances d'organes • Mortalité à 28 jours de 32% et à 90 jours de 52%
<p>ACLF 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • les patients avec trois défaillances d'organes • Mortalité à 28 jours de 76% et à 90 jours de 79%

Cette étude a montré que l'ACLF affectait environ 30% des patients cirrhotiques hospitalisés, touchait plutôt des patients ayant déjà eu une décompensation et des patients plus jeunes. La mortalité globale à 28 jours était de 32%.

3. Le CLIF-ACLF score

Par la suite, la même équipe a voulu développer un nouveau score pronostique spécifique pour les patients ayant un ACLF et plus puissant que le MELD, le MELD-Na et le score de CHILD-PUGH, à l'aide de la même base de données de l'étude CANONIC¹⁸. Il s'agit du CLIF-C ACLF (pour Chronic Liver Failure Consortium for Acute-on-Chronic Liver Failure Score).

Il est défini comme suit :

$$\text{CLIF-C ACLFs} = 10 * [0,33x \text{CLIF} - \text{OFs} + 0,04 * \text{Age} + 0,63 * \text{Ln}(\text{Leucocytes}) - 2]$$

La probabilité de décès à un temps t peut être estimée par l'équation :

$$P=1-e^{-CI(t)\times\exp(\beta(t)\times CLIF-C\ ACLFs)}$$

CI(t) et $\beta(t)$ sont les coefficients de score estimés par le modèle ajusté pour le temps t.

	CI	β
28 jours	0.0022	0.0995
90 jours	0.0079	0.0869
180 jours	0.0115	0.0824
365 jours	0.0231	0.0731

Ils ont montré que le CLIF-C ACLF était meilleur que le MELD, le MELD-Na et le CHILD PUGH pour prédire la mortalité à 28 jours, à 90 jours, à 120 jours et à 365 jours chez des patients atteints d'une cirrhose décompensée¹⁸. Il permet de prendre en compte l'âge du patient et le taux de leucocytes qui sont associés à la mortalité de manière indépendante dans des études précédentes.

Dans l'étude CANONIC, les patients cirrhotiques avec une décompensation aiguë (acute decompensation : AD) mais sans ACLF avaient un taux de mortalité à 28 jours de 4,6%, mais ce taux augmentait à 12,6% à 3 mois, 18,3% à 6 mois et 27,6% à un an. Ces données suggèrent que certains patients avec une décompensation aiguë (AD) sont potentiellement à haut risque de mortalité et nécessitent une prise en charge optimisée.

4. Le CLIF-AD score

Les auteurs ont donc développé en 2015 un nouveau score adaptés aux patients présentant une décompensation aiguë (AD) sans ACLF, le CLIF-Consortium Score for AD : CLIF-C ADs et l'ont comparé également aux scores de MELD, MELD-Na et CHILD PUGH¹⁹.

L'équation pour le CLIF-C ADs est :

$$\text{CLIF-C ADs} = 10 \times 0,03 \times \text{Age (années)} + 0,66 \times \text{Ln (créatinine mg/ml)} \\ + 1,71 \times \text{Ln(INR)} + 0,88 \times \text{Ln(Leucocytes)} - 0,05 \times \text{Na(mmol/L)} + 8$$

La probabilité de décès à un temps t peut être estimée par l'équation :

$$P = 1 - e^{-[Cl(t) \times \exp(\beta(t) \times \text{CLIF-C ADs})]}$$

Cl(t) et $\beta(t)$ sont les coefficients de score estimés par le modèle ajusté pour le temps t.

	Cl	β
90 jours	0.00056	0.1007
180 jours	0.00173	0.0889
365 jours	0.00879	0.0698

Les auteurs ont montré la supériorité du CLIF-C ADs par rapport aux autres scores. La mortalité à 3 mois dans le groupe à bas risque est de 1,8%, alors que le risque de mortalité dans le groupe à haut risque est de 31,3%.

Au final, les auteurs ont défini un arbre décisionnel :

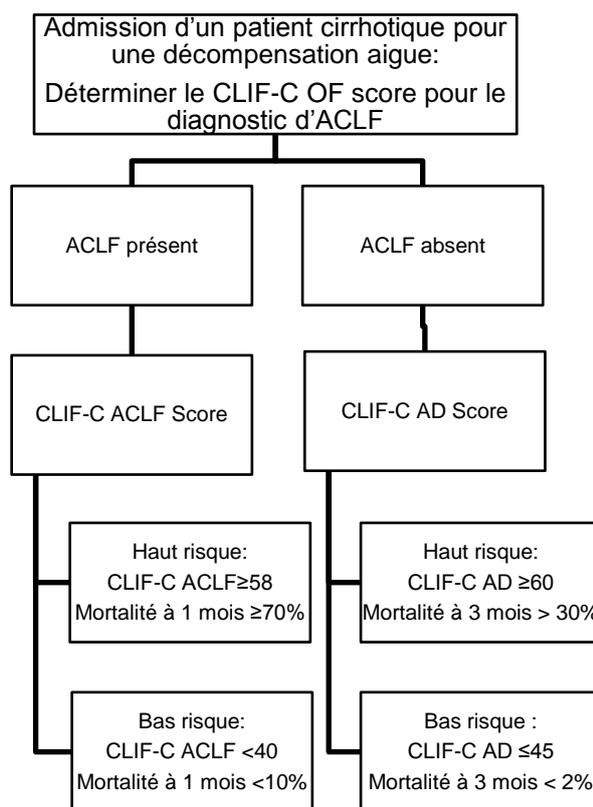


Figure 1 : Proposition d'algorithme pour l'utilisation des score du CLIF pour les patients avec ACLF et sans ACLF¹⁸

Ces scores pronostiques n'ont été évalués jusqu'alors que dans des populations de patients admis en réanimation médicale et non en pratique clinique quotidienne pour les patients relevant d'une hospitalisation conventionnelle. Dupont *et al.* ont publié en avril 2015 dans Digestive and Liver Disease une évaluation de ces scores dans une unité de soins continus de gastroentérologie²⁰. Leur étude portait sur une cohorte rétrospective de 223 patients. Les scores SOFA, MELD, CHILD-PUGH étaient finalement plus adaptés pour prédire la mortalité chez les patients cirrhotiques admis en unité de soins continus. Ces scores étaient supérieurs au CLIF-C ACLF dans cette population. L'utilisation de plusieurs scores combinés semble être plus performante que l'utilisation d'un seul score isolé.

3. Marqueurs sanguins à visée pronostique

Récemment de nouveaux marqueurs ont été étudiés dans la cirrhose à visée pronostique. Putz-Bankuti, C. *et al.*, dans une étude publiée dans Liver International en 2012, a montré

qu'un taux faible de vitamine D était un marqueur de mortalité et de décompensation hépatique dans une cohorte de 75 patients cirrhotiques²¹.

Par ailleurs, dans l'étude de Cervoni *et al.* publiée en 2013 dans *Liver International*, une valeur élevée de copeptine était un marqueur prédictif de mortalité à un an avec une aire sous la courbe de ROC à 0,70, ainsi que le score de MELD (0,80), le score de CHILD PUGH (0,80) et la CRP (C-reactive protein) (0,71)²².

La même équipe en 2012 dans *Journal of hepatology* a voulu identifier la valeur prédictive de mortalité à court terme de la CRP chez les patients atteints d'une cirrhose sévère. La CRP seule avait une aire sous la courbe de ROC à 0,63, mais l'association des trois variables : CRP, MELD et comorbidités extra-hépatiques permettait d'atteindre une aire sous la courbe de ROC à 0,80²³.

Ceci suggère que l'association de plusieurs marqueurs prédictifs de mortalité permet une meilleure évaluation du pronostic de nos patients.

IV. La procalcitonine

1. Généralités

a) *Rôle physiologique de la procalcitonine*

La procalcitonine dont la structure est connue depuis 1984, est une protéine de 116 acides aminés de poids moléculaire de 13 kDa²⁴. Chez le sujet sain, son rôle est celui de précurseur de l'hormone calcitonine qui est la principale hormone hypocalcémiante²⁵. La procalcitonine est produite principalement dans les cellules C de la thyroïde. Elle est également sécrétée par des cellules extra-thyroïdiennes. En effet des patients ayant eu une thyroïdectomie peuvent synthétiser de la procalcitonine. Les monocytes ainsi que les hépatocytes pourraient être à l'origine de la synthèse de procalcitonine²⁶. Dans un modèle de choc endotoxinique chez le babouin décrit en 2003, la production de procalcitonine était quasiment abolie après hépatectomie²⁷. Dans un autre modèle simien, la production de procalcitonine a été retrouvée dans de nombreux organes, dont le foie, le poumon, le rein, la surrénale, les monocytes, les granulocytes, les testicules, la prostate et l'intestin grêle²⁸.

Dans ces cellules, la transcription du gène CALC-I situé sur le bras court du chromosome 11 est responsable de la synthèse de la pré-procalcitonine, elle-même dégradée en

procalcitonine dans le réticulum endoplasmique²⁹. La procalcitonine subit une nouvelle protéolyse intra-cellulaire pour donner naissance à la calcitonine constituée de 32 acides aminés, à la katacalcine et la partie N-terminal de la procalcitonine. Dans les conditions physiologiques, pratiquement toute la procalcitonine est convertie en calcitonine. Elle est ensuite stockée dans des granules sécrétrices. La transcription du gène CALC-I dans les autres types cellulaires que les cellules thyroïdiennes est inhibée³⁰.

La demi-vie plasmatique de la procalcitonine est longue, de 25 à 30 heures, en comparaison de la demi-vie de 4 à 5 minutes de la calcitonine. Ceci peut être expliqué par le fait qu'aucune enzyme plasmatique n'est capable de lyser la procalcitonine circulante. Le processus d'élimination n'est pas bien connu. L'excrétion rénale joue un rôle mineur. On remarque qu'il n'y a pas d'accumulation de procalcitonine chez les patients insuffisants rénaux. Il n'existe pas de corrélation entre les taux plasmatiques de créatinine et de procalcitonine.

Concernant la cinétique de la procalcitonine, un certain nombre d'études ont été faites dont celle effectuée par Dandona *et al*³¹. Les résultats obtenus après injection chez des volontaires sains d'endotoxine d'*Escherichia Coli* montrent une élévation de la procalcitonine dès la 2ème heure, un pic vers la 8ème heure, une phase en plateau jusqu'à la 24ème heure puis une décroissance, tandis que la CRP atteint son taux maximum vers la 30ème heure. Sa concentration dans le plasma est faible, inférieure à 0,1µg/L.

b) Dosage de la procalcitonine

Au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, la technique de dosage utilisée est la technique Kryptor développée par la société BRAHMS (Brahms Diagnostic, Berlin, Allemagne). Elle repose sur la technologie TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) qui mesure le signal émis par un complexe immunologique avec un décalage dans le temps. Il s'agit d'une technique utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés respectivement contre les résidus 96-106 (région katacalcine) et 70-76 (région calcitonine) de la PCT. La limite de sensibilité est de 0,060 ng/mL, la reproductibilité et la répétabilité sont inférieures à 8 %. La limite de sensibilité peut être portée à 0,020 ng/ml par modification de la technique. La PCT peut être dosée sur sérum ou plasma (citrate, EDTA) veineux ou artériel²⁹. La durée de la technique est de 19 min.

La PCT est une protéine remarquablement stable, même à température ambiante. Cependant, il est préférable de la congeler à - 20 °C (ou mieux à - 80 °C) en cas de

dosage différé. Son taux reste identique même après plusieurs congélations-décongelations du prélèvement. En raison de la cinétique de sécrétion, elle peut être dosée 2 h après le début de l'infection²⁹.

2. Procalcitonine et sepsis

Depuis 1993, on sait que la procalcitonine est impliquée dans la physiopathologie du sepsis³². En cas d'infection bactérienne, on note une augmentation de la transcription du gène CALC-I et un relargage de procalcitonine provenant d'un grand nombre de tissus parenchymateux et de cellules différenciées à travers l'organisme, alors qu'en l'absence de réponse inflammatoire systémique la transcription du gène CALC-I est inhibée. Le rôle précis de la procalcitonine dans les états septiques est encore inconnu. Le stimulus principal de sa production semble être l'endotoxine bactérienne³¹. Des études in vitro ont démontré que la procalcitonine était un facteur chimiotactique des monocytes humains³³. De nombreuses études et méta analyses ont maintenant prouvé les performances diagnostiques de la procalcitonine dans les sepsis d'origine bactérienne³⁴. Connert *et al* ont démontré qu'un taux de procalcitonine supérieur à 0,58ng/mL était un marqueur valide d'infection chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 78%³⁵. D'autres auteurs ont par la suite confirmé son intérêt pour le diagnostic des infections bactériennes chez les patients atteints de cirrhose, y compris pour des infections intra-abdominales³⁶.

3. La procalcitonine comme marqueur pronostique

L'intérêt de la procalcitonine comme marqueur pronostique avait déjà été identifié lors de l'étude réalisée par Assicot³² en 1993. Les enfants présentant les états infectieux les plus graves étaient également ceux qui avaient les taux de procalcitonine les plus élevés. Depuis, un certain nombre d'auteurs ont rapporté que les valeurs de procalcitonine augmentaient graduellement en fonction de l'état septique selon la classification internationale en SIRS (Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique), sepsis, sepsis sévère et choc septique³⁷.

Les performances étaient meilleures lorsque la procalcitonine était comparée à différents paramètres comme le TNF-alpha, l'IL-6, l'IL-8, la CRP ou le taux de lactates avec des seuils de procalcitonine entre 1 et 2 ng/mL pour le diagnostic de sepsis³⁸. Le taux de procalcitonine est également corrélé aux scores de gravité utilisés en réanimation comme l'APACHE III³⁸. L'apparition d'un SIRS chez le patient cirrhotique a une importance

pronostique majeure. Cazzaniga *et al.* ont montré en 2009 que le SIRS était un motif fréquent d'admission en centre de soins tertiaire dans le cadre d'une décompensation de cirrhose³⁹. Le SIRS chez les patients cirrhotiques est lié à la gravité de la dysfonction hépatique, comme le montre sa corrélation avec le taux de bilirubine, l'INR, et le score de MELD³⁹. Le SIRS favorise le développement de l'hypertension portale et de ses complications et aggrave la mortalité hospitalière des patients cirrhotiques³⁹.

Cependant, chez ce type de patient, du fait de l'hypersplénisme, de l'hyperventilation liée à l'encéphalopathie ou de l'utilisation de bétabloquants, les paramètres cliniques et biologiques de SIRS peuvent être modifiés et plus difficiles à diagnostiquer⁷.

Il est donc primordial d'utiliser des marqueurs de SIRS alternatifs dans cette population⁷.

4. Les autres causes d'augmentation de la procalcitonine

Bien que la procalcitonine s'élève principalement en cas d'infection bactérienne, des taux élevés peuvent être retrouvés dans d'autres situations. On peut citer les défaillances multiples d'organes, les traumatismes, les pancréatites sévères, la rhabdomyolyse, les chocs hypovolémiques ou cardiogéniques et les brûlures.⁴⁰ Il a été rapporté récemment des cas de choc anaphylactiques médicamenteux responsables d'une élévation de la procalcitonine.⁴¹ Il faut donc garder à l'esprit que certaines circonstances donnent lieu à un nombre accru de faux positifs. Il faut en tenir compte dans la démarche diagnostique.

ETUDE CLINIQUE

I. Introduction

La mortalité des patients cirrhotiques admis en Réanimation Médicale au décours d'une décompensation reste élevée, malgré l'amélioration de la prise en charge, autours de 45% selon les séries¹¹.

La transplantation hépatique doit être envisagée chez tous patients ayant un risque élevé de décès à court ou moyen terme¹². Du fait de la rareté des greffons, un système d'attribution basé sur la sévérité de l'insuffisance hépatique a été mis en place. Il est donc nécessaire d'avoir de puissants marqueurs pronostiques pour identifier les patients les plus graves avec le taux de mortalité à court terme le plus élevé.

La notion de décompensation hépatique aigue sur hépatopathie chronique, appelé Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF)¹⁷ a été récemment redéfinie et formalisée. Cela a permis de mieux définir les patients avec un taux de mortalité élevé à court terme et relevant d'une prise en charge optimisée et renforcée. Un nouveau score appelé CLIF Consortium ACLF score (CLIF-C ACLF score) a montré sa supériorité par rapport au MELD (Model for End Stage Liver Disease) pour prédire le risque de mortalité chez des patients avec ACLF¹⁸.

Chez les patients cirrhotiques, la survenue d'une infection et d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) augmentent le risque d'encéphalopathie, d'insuffisance rénale, d'infection et de décès⁴². Cependant, du fait de l'hypersplénisme, de l'hyperventilation liée à l'encéphalopathie ou de l'utilisation de bêtabloquants, les paramètres cliniques et biologiques de SIRS peuvent être modifiés en cas de cirrhose⁷. De nouveaux marqueurs de SIRS seraient donc particulièrement utiles dans cette population. La C-reactive protein (CRP) semble avoir une valeur pronostique pour identifier les patients cirrhotiques à haut risque de mortalité à court terme dans l'étude de Cervoni *et al.*²³.

Parmi les protéines de l'inflammation plus spécifiques des infections bactériennes, la procalcitonine (PCT) augmente graduellement en fonction de la gravité de l'état septique selon la classification internationale en SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique³⁷.

L'évaluation de ce marqueur chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée est limitée et ne permet pas actuellement de conclure quant à son intérêt.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de la procalcitonine et de la CRP chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée, comme marqueur d'infection d'une part et comme facteur prédictif de la survie à court terme d'autre part.

II. Patients et méthode

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle mono centrique menée du 27 février 2014 au 25 février 2015 dans le service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, service de soins tertiaire pour la prise en charge des hépatopathies hors transplantation hépatique. Il s'agissait de patients pris en charge soit dans un secteur d'hospitalisation conventionnelle soit dans une unité de soins intensifs spécialisés. Les patients pouvaient ainsi avoir une surveillance rapprochée des paramètres vitaux. S'ils nécessitaient une ventilation mécanique, l'administration d'amines, ou une dialyse, ils étaient transférés dans le service de réanimation médicale du CHU de Nantes. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge supérieur à 18 ans, cirrhose connue ou suspectée sur des paramètres cliniques, biologiques, et morphologiques, score de Child-Pugh supérieur ou égal à B7. Les patients avec un carcinome hépatocellulaire pouvaient être inclus. Il n'y avait pas de limites en termes d'âge maximal ou de comorbidités extra-hépatiques associées. Le dosage de la PCT a été effectué avec la technique Kryptor développée par la société BRAHMS (Brahms Diagnostic, Berlin, Allemagne). La limite de sensibilité est de 0,060 ng/mL, Le dosage de la CRP a été effectué par test immunoturbidimétrique (mesure photométrique du trouble amené par une réaction antigène-anticorps) de la marque COBAS (ROCHE). La limite de sensibilité est de 5mg/L.

2. Données

Les variables suivantes ont été relevées : âge, sexe, étiologie de la cirrhose, antécédents de complications de la cirrhose, paramètres cliniques à l'admission dont la fréquence respiratoire, les tests hépatiques, les prélèvements d'ascite, de sang et d'urines à visée bactériologiques, le dosage de la CRP et de la PCT. Le dosage de la PCT et de la CRP

devait être effectué dans les 3 jours suivant l'admission dans le service de gastroentérologie. Les données concernant les comorbidités extra hépatiques selon l'index de comorbidité de Charlson⁴³ (incluant les comorbidités respiratoires, cardiovasculaires, rénales, neuropsychiatriques, cancers extra-hépatiques et diabète) ont été collectées chez tous les patients. Les critères de SIRS reposaient sur ceux définis par les recommandations de l'*American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*⁴⁴. La présence d'un SIRS était défini par la présence d'au moins deux des critères suivants : (a) Température > 38.0°C ou <36°C, (b) Fréquence cardiaque ≥90/min, (c) Fréquence respiratoire ≥20/min ou (d) Leucocytes ≥12000/mm³ ou ≤4000/mm³.

Une infection était considérée comme confirmée s'il y avait soit une culture bactériologique positive dans le sang, l'ascite, le LCR, ou les urines soit un taux de PNN dans l'ascite supérieur ou égal à 250/mm³. Une infection était considérée comme suspectée s'il y avait (1) un ou plusieurs signes cliniques d'infection : fièvre, hypotension, douleur abdominale, diarrhée, toux, crachat, ou signes fonctionnels urinaires, (2) des signes radiographiques ou scanographiques en faveur d'une infection.

L'ACLF est définie par l'association d'une décompensation aigue (ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive, infection bactérienne), une défaillance d'organe (définie par le CLIF-SOFA score), et un taux de mortalité à 28 jours élevé (> 15%). La détermination de l'ACLF était effectuée grâce au CLIF-OFs Score (Chronic Liver Failure Consortium-Organ Failure Score).

Tous ces paramètres étaient utilisés de façon habituelle dans le service. Aucune investigation ou procédure complémentaire n'a été réalisée. Le consentement éclairé du patient n'a donc pas été nécessaire.

3. Analyses statistiques

Les variables continues ont été comparées avec le test t de Student ou une ANOVA. Les variables catégorielles ont été analysées selon le Test du Chi-2. Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test de log-rank. Les analyses multivariées ont été réalisées avec la régression logistique. Pour la survie actuarielle, nous avons utilisé le modèle de Cox. Pour les patients transplantés, la date des dernières nouvelles était la date de la transplantation hépatique. La valeur *p* était considérée comme statistiquement significative si elle était inférieure à 0,05.

III. Résultats

1. Patients

Cent vingt-cinq patients ont été hospitalisés pour une décompensation de cirrhose avec un score de CHILD PUGH \geq B7 durant la durée de l'étude. Quinze patients ont été exclus car ils n'ont pas eu le dosage de PCT durant l'hospitalisation. Cent cinq patients ont finalement été inclus. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 63 ± 9.8 ans. Il y avait 82.8% d'hommes. L'alcool était la principale cause de cirrhose (94%). La maladie du foie était déjà connue dans 72% des cas avant l'hospitalisation, et régulièrement surveillée dans 56% des cas (échographie hépatique au moins 1 fois par an). Une biopsie hépatique avait été réalisée avant l'hospitalisation dans 43 cas (41%). Quarante-quatre patients (42%) avaient déjà été hospitalisés dans les trois derniers mois. Le délai entre les premiers signes de décompensation de cirrhose et l'hospitalisation était de moins d'une semaine dans 47 cas (44,7%), de 1 à 2 semaines dans 14 cas (13,3%), de 3 à 4 semaines dans 19 cas (18%), de 5 à 12 semaines dans 25 cas (24%).

Douze patients (11.4%) ont nécessité un transfert en réanimation médicale : 7 d'entre eux ont eu une ventilation mécanique avec intubation orotrachéale, 10 ont été traités par amines (noradrénaline ou glypressine). Aucun patient n'a eu besoin d'une épuration extra-rénale.

Les comorbidités les plus fréquentes (supérieures à 10% des cas) étaient : diabète (n=68, 64.7%), HTA (hypertension artérielle) (n=41, 39%), insuffisance rénale modérée à sévère (n=16, 15.2%), infarctus du myocarde (n=13, 12.4%), insuffisance respiratoire (n=12, 11,4%), AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) (n=11, 10.4%), cancer (autre que CHC) (n=12, 11,4%).

Tableau 1. Caractéristiques des 105 patients à l'inclusion

Variables	Population globale (n=105)
Age (années)	63 ±9,8
Sexe (hommes)	87 (82.8%)
Cause de la cirrhose	
- Alcool	99 (94%)
- Dysmétabolique	24 (22.8%)
- Virale	6 (5.7%)
- Autres	2 (1.9%)
Carcinome hépatocellulaire	23 (21.9%)
- Evolutif	16
- Non évolutif	7
Diagnostic à l'admission	
- Ascite	71
- Pas d'encéphalopathie	75
- Encéphalopathie	30
EH grade II	19
EH grade III	11
- Ictère	75
- HAA	18
- Rupture de varices œsogastriques	21
- Bilirubine totale (µmol/L)	96.3±102.2
- INR	1.96±0.8
- Albumine (g/L)	25.9±4.8
- Créatinine (µmol/L)	95.3±74
- Sodium (mmol/L)	134.9±5.6
- Leucocytes (10 ³ /mm ³)	9.36±5.2
- Plaquettes (10 ³ /mm ³)	116,7±71,4
Procalcitonine (ng/mL)	0.13±3.7
CRP (mg/L)	16,1±48,6
Bétabloquants	47 (44.7%)
Utilisation de vasopresseurs	10 (9,6%)
Infections prouvées	51 (48,57%)
- ISLA	19
- Urinaire	22
- Bactériémie	13
- Autre site	5
Infections suspectées	13 (12.38%)
SIRS	27 (25.7%)
Scores pronostiques à l'admission	
CHILD PUGH	
- CHILD PUGH B	33 (31.4%)
- CHILD PUGH C	71 (67.6%)
MELD	19.8±6.5
Acute on Chronic Liver Failure (ACLF)	
- Pas d'ACLF	59 (56%)
- ACLF 1	31 (29%)
- ACLF 2	12 (11.4%)
- ACLF 3	3 (2,8%)

Les résultats sont exprimés en nombre de patients ou en moyenne ± écart type, BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer, HAA : Hépatite alcoolique aigüe, ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite, CRP : C-reactive protein, EH : encéphalopathie hépatique, HTA : Hypertension Artérielle, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine, MELD : Model for End-stage Liver disease

2. Survie globale

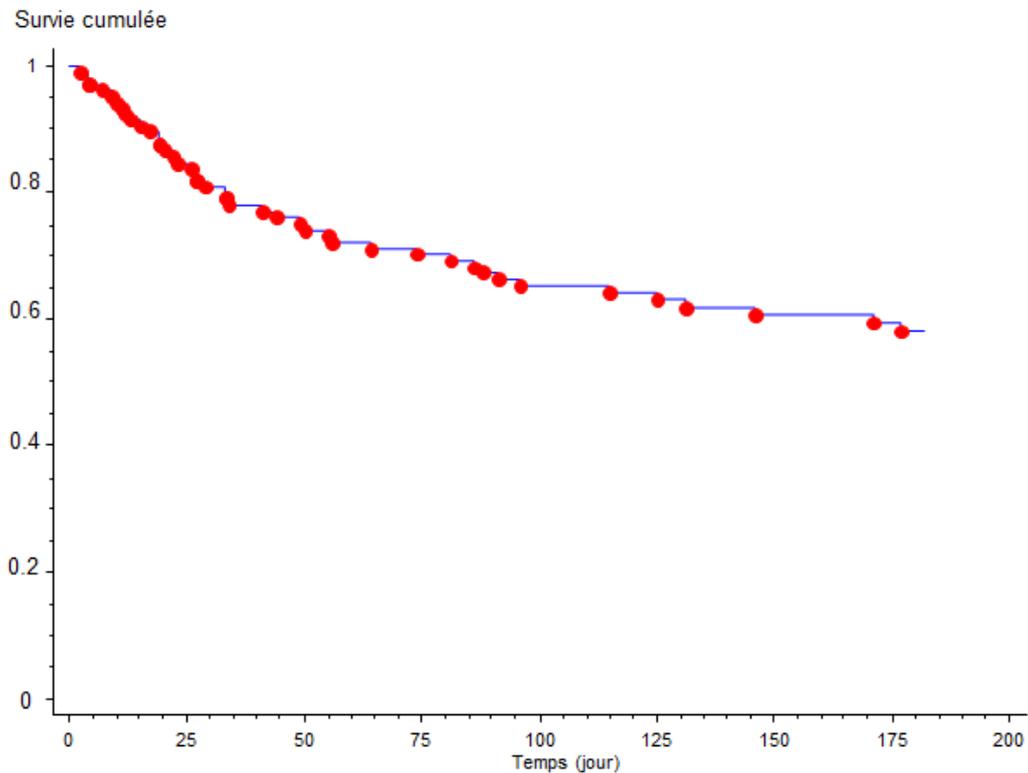


Figure 1. Survie globale de l'ensemble des patients inclus dans l'étude

Le suivi médian était de 156 jours [2-456]. Quatre patients ont été transplantés : 5 jours, 24 jours, 77 jours et 124 jours après l'inclusion. Il n'y a eu aucun perdu de vue avant 3 mois. Le taux de survie cumulée à 1 mois était de 79%, à 3 mois de 67.3%, à 6 mois de 58.1%.

3. Procalcitonine, CRP et infection

Cinquante et un patients ont eu une ou plusieurs infections prouvées (48,57%), 13 patients ont eu une infection suspectée (12.4%) et 41 patients n'ont pas eu d'infection (39%). Les infections prouvées étaient les suivantes : ISLA chez 19 patients, infection urinaire chez 22 patients, bactériémie chez 13 patients, et infection d'un autre site chez 5 patients (un abcès à *Staphylococcus aureus*, une pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae*, une pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae*, une méningite à *Streptococcus pneumoniae*, une colite à *Clostridium difficile*). Treize patients ont eu une hémoculture positive (2 *Escherichia coli*, 1 *Entérocooccus faecalis*, 1 *Entérocooccus faecium*, 1

Streptococcus salivarius, 3 *Streptococcus pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca* et *Candida*, 1 *Proteus mirabilis*, 1 *Listeria monocytogenes*, 2 *Staphylococcus capitis*).

La comparaison des valeurs de PCT entre les 3 groupes montrait une différence significative entre les patients infectés (infection prouvée ou suspectée) et les patients non infectés. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec une infection suspectée, ou avec une infection prouvée ($2.62 \pm 7.4 \text{ ng/mL}$ vs $2.04 \pm 3.6 \text{ ng/mL}$, $p=0.6$). Les résultats étaient similaires pour la CRP : il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes ($56,97 \pm 74.4 \text{ mg/L}$ vs $55,27 \pm 51.6 \text{ mg/L}$, $p=0.9$). Nous avons donc décidé de regrouper les deux catégories d'infection (suspectée ou prouvée) pour l'analyse statistique. Les taux de survie à 3 mois et à 6 mois chez les patients ayant une infection prouvée ou suspectée étaient de 55.9% et 46.4%, contre 82.7% et 76.6% chez les patients sans infection ($p=0.0033$).

Les figures 2 et 3 montrent la répartition des valeurs de PCT et de CRP en fonction de la présence ou non d'une infection.

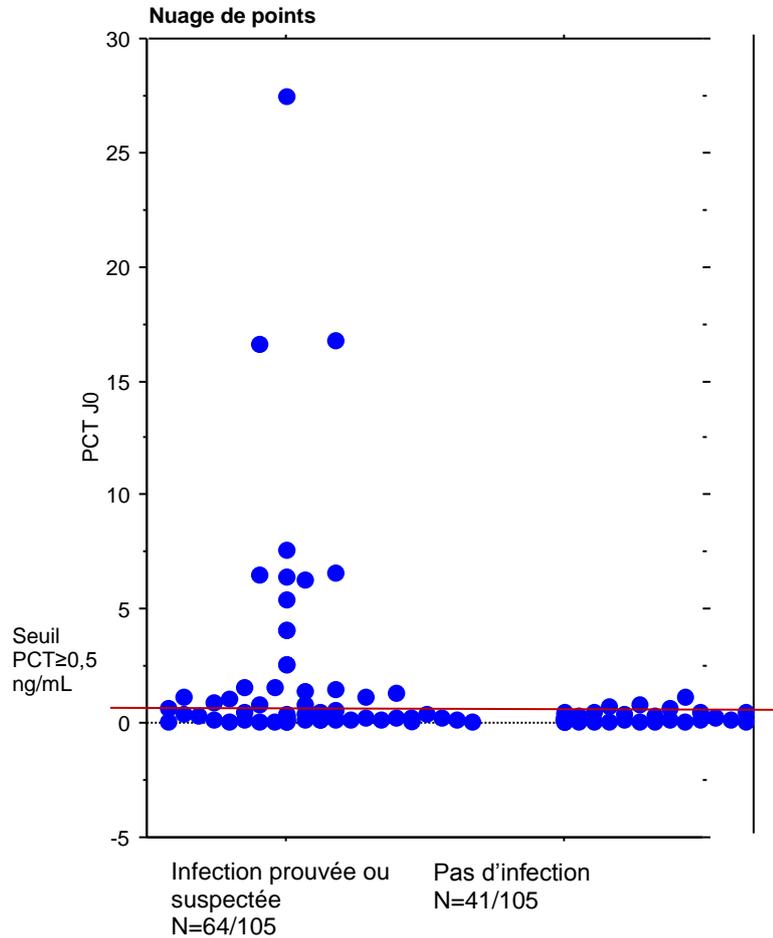


Figure 2. Répartition du taux de PCT selon le statut infectieux des 105 patients inclus dans l'étude : à gauche les 64 patients ayant une infection prouvée ou suspectée et à droite les 41 patients non infectés. Le trait horizontal représente la valeur seuil de PCT à 0,5 ng/mL au-dessus de laquelle une infection est probable.

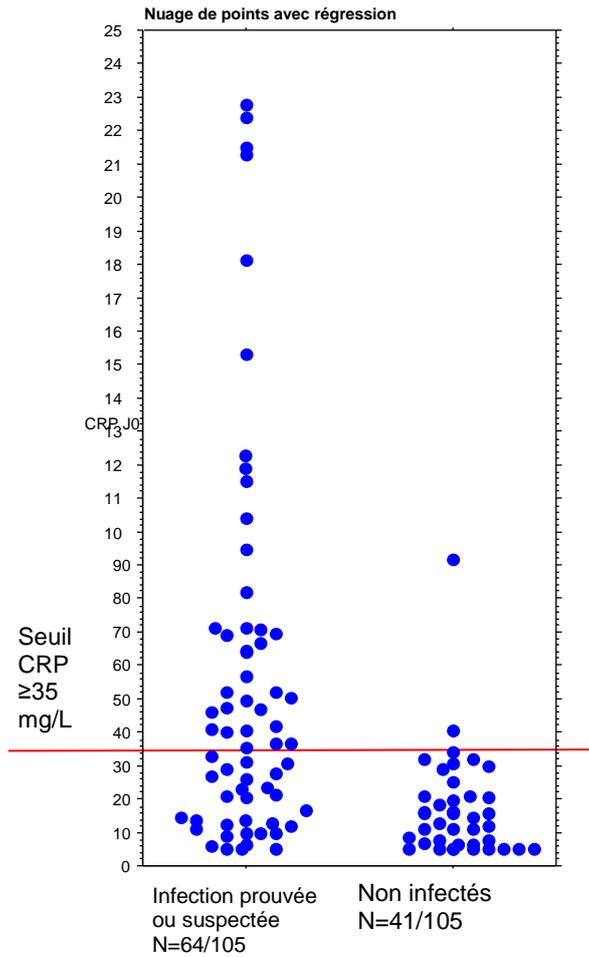


Figure 3. Répartition du taux de CRP selon le statut infectieux des 105 patients inclus dans l'étude : à gauche les 64 patients ayant une infection prouvée ou suspectée et à droite les 41 patients non infectés. Le trait horizontal représente la valeur seuil de CRP à 35 mg/L identifié dans l'étude comme très spécifique d'une infection.

Comme le suggère les données de la littérature, nous avons utilisé le seuil de PCT \geq 0.5ng/mL comme étant élevé. Le seuil de 35mg/mL a été choisi pour la CRP car c'est celui qui avait la meilleure spécificité pour le diagnostic d'infection dans notre série.

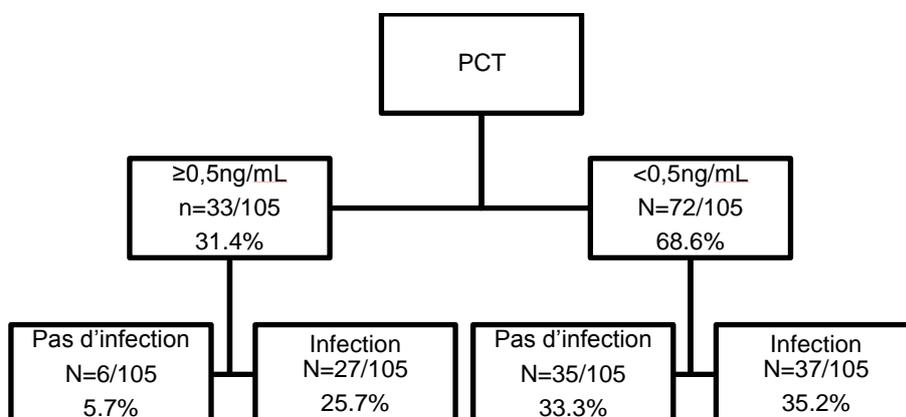


Figure 3A : répartition des 105 patients inclus dans l'étude en fonction de la valeur de PCT (< 0,5 ng/mL vs. \geq 0,5ng/mL) et de la présence ou non d'une infection

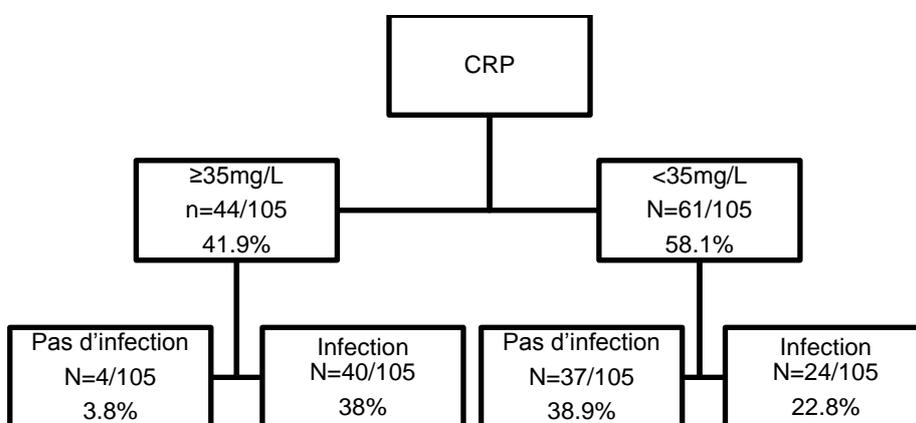


Figure 3B : répartition des 105 patients inclus dans l'étude en fonction de la valeur de la CRP (< 35 mg/L vs. \geq 35 mg/L) et de la présence ou non d'une infection (prouvée ou suspectée)

Pour le dosage de la PCT, le pourcentage de patients bien classés était de 59%. La PCT avait une sensibilité de 42%, et une spécificité de 85,3% pour le diagnostic d'infection. La

Valeur Prédictive Positive (VPP) était de 81%, et la Valeur Prédictive Négative (VPN) de 48,6%.

Pour le dosage de la CRP, le pourcentage de patients bien classés était de 73.3%. La CRP avait une sensibilité de 62.5%, et une spécificité de 90.2%. La VPP était de 91%, et la VPN de 60.6%.

A l'admission, 20 patients avaient une PCT et une CRP élevées (19%), 55 patients avaient une CRP et une PCT basses (52.4%), et 30 patients avaient un taux de PCT et de CRP discordants (28.5%), c'est-à-dire soit une PCT élevée avec une CRP basse (n=13), soit une PCT basse avec une CRP élevée (n=17). Dans le groupe de patients avec une PCT et une CRP élevées, le taux de survie cumulée à 6 mois était de 39,4%. Dans le groupe de patients avec une PCT et une CRP basses, le taux de survie cumulée à 6 mois était de 66,6%. Dans le groupe de patients avec des taux discordants, le taux de survie cumulée était de 60% ($p=0,021$).

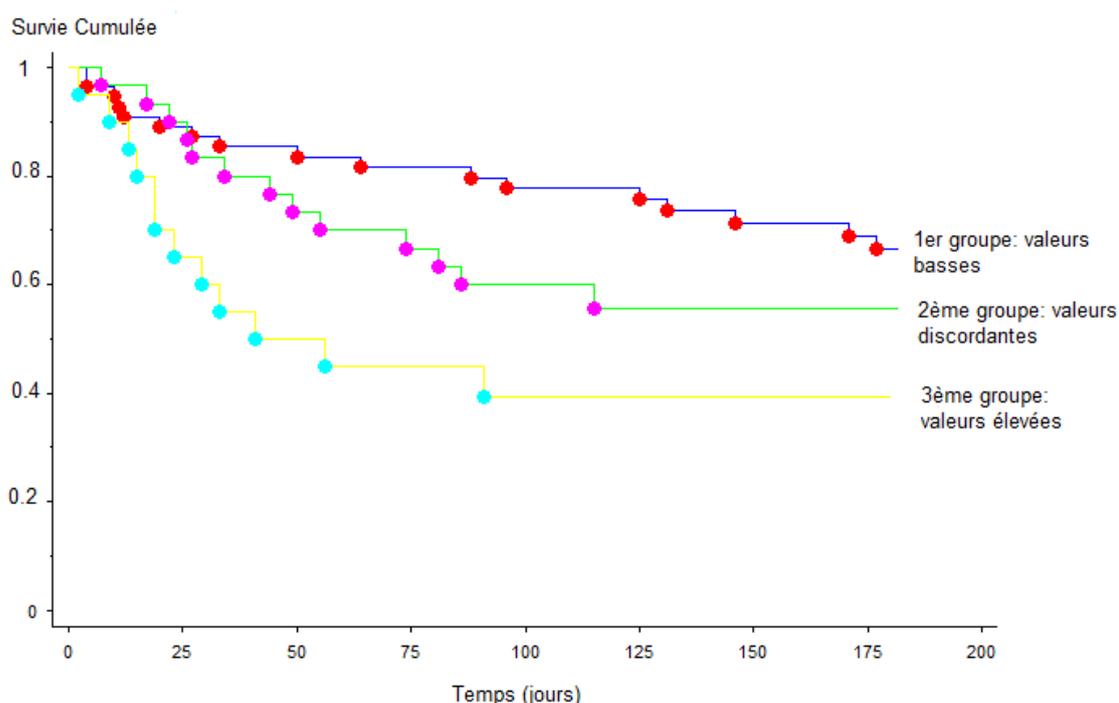


Figure 4. . Survie actuarielle des 105 patients inclus dans l'étude selon les taux de CRP et de PCT : 1^{er} groupe - valeurs basses : CRP < 35mg/L et PCT < 0,5mg/L (n=55), 2^{ème} groupe – valeurs discordantes: CRP basse et PCT élevée, ou bien CRP élevée et PCT basse (n=30), 3^{ème} groupe - valeurs élevées : CRP ≥35mg/L et PCT >0,5ng/mL (n=20), La différence de survie entre les 3 groupes étaient significative ($p=0.0217$)

Au total, 72 patients avaient un taux de PCT <0.5ng/mL (68.5%), et 33 patients avaient un taux ≥0.5ng/mL (31%). Le taux de survie cumulée à 3 mois et à 6 mois pour les patients avec un taux de procalcitonine <0.5ng/ml était de 74.6% et 63% respectivement ; alors que pour les patients avec un taux de procalcitonine ≥0.5ng/mL, il était de 51.5% et 48.1% ($p=0.0397$).

Pour 22 des 29 patients infectés avec une PCT basse (75,8%), le délai entre le diagnostic d'infection et le dosage de la PCT était certain. La date du diagnostic d'infection était considérée comme étant la date à laquelle le prélèvement positif avait été obtenu. Pour 12 patients (11,4%), le dosage de la PCT a été effectué à moins de 1 jour du diagnostic d'infection. Pour 10 patients (45%), le dosage de la PCT a eu lieu plus de 1 jour avant ou après le diagnostic d'infection (de 2 à 20 jours).

Concernant les infections du liquide d'ascite, le taux de survie cumulée à 3 mois était de 49,2%, et à 6 mois de 36,9%, contre 72,1% et 63,5% chez les non infectés ($p= 0,02$).

Le taux de survie cumulée à 3 mois et à 6 mois des patients avec une hémoculture positive était de 23,1% et de 7,7%, contre 73,6% et 66% chez les patients non infectés ($p<0,0001$).

Vingt-sept patients avaient des critères de SIRS dans notre population. Le taux de survie cumulée à 3 mois était de 71% chez les patients n'ayant pas les critères de SIRS, et de 54,9% chez les patients ayant des critères de SIRS. A 6 mois, les taux de survie cumulée étaient respectivement de 61,6% et de 46,1% ($p=0,118$).

4. Analyse univariée

Par la suite, nous avons étudié les facteurs associés à la mortalité à court terme en analyse univariée.

Tableau 2. Comparaisons des variables continues entre les 68 patients vivants et les 34 patients décédés au 90^{ème} jour selon le test t de Student chez les 102 patients toujours suivis à cette date. Les 3 patients exclus étaient des patients transplantés.

	Vivants à J90 (n=68/102)	Décédés à J90 (n=34/102)	Valeur de p
Age (années)	61.2±1.2	66.7±1.53	0.0069
Fréquence cardiaque (bpm)*	82.8±2.2	89.7±3.4	0.0908
Pression artérielle systolique (PAS) mmHg*	118.7±2.4	119.7±3.9	0.83
Pression artérielle moyenne (PAM) mmHg	84±1.5	85.2±2.6	0.67
Température (°C)**	36.8±0.09	37.0±0.15	0.13
SpO2 (%)	96.8±0.26	96.7±0.36	0.87
FiO2 (%)	22.7±1.2	25±2.4	0.35
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	8.96±0.56	9.6±0.92	0.54
PNN (10 ³ /mm ³)*	6.7±0.52	7.8±0.92	0.26
ASAT (µkat)	1.81±0.23	2.1±0.46	0.50
ALAT (µkat)	1.06±0.3	1.2±0.22	0.79
GGT (µkat)	5.1±0.72	5.1±1.3	0.98
PAL (µkat)	2.38±0.13	2.66±0.22	0.26
Bilirubine totale (µmol/L)	79.6±9.3	132.3±23.4	0.0145
Albumine (g/L)	25.7±0.56	26.14±0.82	0.67
TP	0.48±0.02	0.44±0.03	0.199
INR	1.78±0.06	2.23±0.19	0.0061
Na ⁺ (mmol/L)	135.2±0.65	134.3±1.0	0.448
Créatinine (mmol/L)	83.1±7.3	119.8±16	0.018
Taux de PNN dans l'ascite (/mm ³)	352,8±172.3	1387,5±828.3	0,1
Procalcitonine (ng/mL)	0.98±0.41	2.37±0.72	0.0799
CRP J0	37.2±6.1	48.45±8.0	0.28
CRP J5±2 ^a	29.75±4.4	45.06±6.1	0.047
Delta CRP ^a	-10.54±3.7	-7.21±6.8	0.64
MELD	18.02±0.62	22.91±1.35	0.0003

*données manquantes pour un patient, **données manquantes pour 2 patients, ^adonnées manquantes pour 12 patients, CRP J5±2 : dosage de la CRP 5 jours après le premier dosage (±2 jours), Delta CRP : variation de la CRP entre le premier et le second dosage. Les résultats sont exprimés en moyenne ±écart type

L'âge ($p=0,0069$), le taux de bilirubine totale ($p=0,0145$), l'INR ($p=0,0061$), la créatinine ($p=0,018$) et le score de MELD ($p=0,0003$) étaient moins bon dans le groupe de patients « décédés à J90 ». Le taux de PNN dans l'ascite avait tendance à être plus élevé dans le groupe de patients « décédés à J90 », sans que la différence soit statistiquement significative ($p=0.1$).

Le taux de survie actuarielle à 3 mois chez les patients ayant une ascite tendue était de 72.4% alors qu'il était de 79.1% chez les patients sans ascite ($p=0.0339$).

Trente patients avaient une insuffisance rénale avec un taux de créatinine $\geq 100\mu\text{mol/L}$. Le taux de survie actuarielle à 3 mois chez les patients avec une insuffisance rénale était de 40%, contre 78.3% chez les patients sans insuffisance rénale ($p=0.0003$).

Trente patients avaient une encéphalopathie hépatique de grade II ou III. Le taux de survie actuarielle à 3 mois chez les patients présentant une encéphalopathie était de 63.3%, contre 88% chez les patients sans encéphalopathie ($p=0.0084$).

La thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³ n'était pas un facteur de mauvais pronostic dans notre série ($p=0.68$), de même que la présence d'un CHC évolutif ($p=0.73$).

Tableau 3. Comparaison des variables catégorielles entre les 68 patients vivants et les 34 patients décédés au 90^{ème} jour selon le test du chi² chez les 102 patients toujours suivis à cette date. Les 3 patients exclus étaient des patients transplantés.

	Vivants à J90 (n=68/102)	Décédés à J90 (n=34/102)	Valeur de p
Données démographiques			
- BMI > 25	35	20	0.4825
- Hépatopathie connue	34	22	0.15
- Cirrhose alcoolique	62	34	0.074
- Cirrhose dysmétabolique	51	27	0.62
- Traitement par bêtabloquants	34	23	0.09
- Hospitalisés dans les 3 derniers mois	40	19	0.77
Données cliniques			
- PAS<10mmHg	57	28	0.72
- PAM<80mmHg	45	23	0.96
- Température > 38.0°C ou < 36	17	9	0.18
- SpO ₂ > 95%	53	26	0.76
- FiO ₂ >21%	3	4	0.166
- Ascite tendue	33	26	0.0257
- Encéphalopathie	14	16	0.0057
- HAA	13	4	0.34
- RVO	13	6	0.85
- ISLA	59	26	0.188
- Admission en réanimation	4	7	0.024
Variables biologiques selon seuil			
- Créatinine ≥100µmol/L	12	18	0.0002
- Procalcitonine>0.5ng/mL	16	16	0.0282
- CRP >20ng/mL	33	24	0.1
ISLA	9	11	0.0219
Hémoculture positive	3	10	0.0004
SIRS	14	12	0.11
Score de CHILD C	44	26	0.22

BMI : Body mass index, PAS : pression artérielle systolique, PAM : pression artérielle moyenne, HAA : hépatite alcoolique aiguë, RVO : Rupture de Varices Œsophagienne, ISLA : Infection Spontanée du liquide d'ascite, PNN : polynucléaire Neutrophile, ASAT : Aspartate Aminotransférase, ALAT : Alanine Aminotransférase, TP : taux de prothrombine, INR : International Normalized Ratio, Na⁺ : Sodium, CRP : C-

reactive protein, SIRS : Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique, MELD : Model for End-Stage Liver Disease

Les patients du groupe « décédés à J90 » avaient un score de MELD à 22.91 en moyenne contre 18.02 dans le groupe « vivants à J90 » ($p= 0.0003$). Quarante-trois patients (41%) avaient un score de MELD ≥ 20 . Le taux de survie actuarielle à 3 mois était de 80.5% chez les patients avec un score de MELD ≤ 20 et de 47.7% chez les patients avec un score de MELD > 20 ($p=0.0018$).

En revanche, il n'y avait pas de surmortalité pour les patients avec un score de CHILD C par rapport aux patients avec un score de CHILD B ($p=0.138$) dans notre étude.

Dans notre série, 46 patients étaient classés ACLF-1, ACLF-2, ou ACLF-3, et 59 patients n'avaient pas d'ACLF. Les taux de survie à 3 mois et à 6 mois chez les patients avec ACLF étaient de 44.4% et de 39.2%, contre 84.6% et 72.6% chez les patients sans ACLF ($p<0.0001$).

Parmi les patients avec ACLF ($n=46$), 30 patients avaient une infection prouvée ou suspectée, et 16 patients n'en avaient pas. Le taux de survie cumulée à 6 mois, chez les patients avec une infection prouvée ou suspectée et un ACLF était de 29,1% contre 65% chez ceux qui avaient une infection prouvée ou suspectée sans ACLF ($p= 0,0001$).

5. Analyse multivariée

Nous avons cherché à identifier les facteurs indépendants prédictifs de la survie 30, 60 ou 90 jours après l'admission. Pour l'analyse univariée nous avons utilisé le test du chi-2. Pour l'analyse multivariée, nous avons utilisé la régression logistique.

Tableau 4. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité au 30^{ème} jour: Comparaison de variables catégorielles entre les 84 patients vivants et les 20 patients décédés au 30^{ème} jour selon le test du chi2 chez les 104 patients toujours suivis à cette date. Le patient exclu était transplanté.

	Vivants à J30 (n=84/104)	Décédés à J30 (n=20/104)	Valeur de p
Age >60ans	46	14	0,21
Fréquence cardiaque \geq 100/min	22	8	0,23
Ascite tendue	44	17	0,0078
Encéphalopathie hépatique	19	11	0,0041
Biologie			
- Créatinine \geq 100 μ mol/L	19	11	0,0041
- Bilirubine >100 μ mol/L	24	9	0,15
- PCT \geq 0,5ng/mL	22	11	0,012
- PCT \geq 1ng/mL	13	9	0,0037
- CRP >35mg/L	31	13	0,022
Infections			
- ISLA	15	7	0,09
- Hémoculture positive	7	6	0,0085
- Infection prouvée ou suspectée	48	16	0,059
Scores			
- MELD \geq 20	29	13	0,012
- ACLF présent	29	16	0,0002

PCT: procalcitonine, CRP: C-reactive protein, ISAL: Infection Spontanée du Liquide d'Ascite, MELD: Model for end stage liver disease, ACLF: Acute on chronic liver failure

A J30, les facteurs associés à une surmortalité de façon indépendante étaient la présence d'une ascite tendue (OR=0.25 (IC95% :0.065-0.971); p= 0,045) et la présence d'une insuffisance rénale définie par une créatinine \geq 100 μ mol/L (OR=0.30 (IC95% :0.103-0.902) ; (p=0,031)). A J30, le taux de PCT \geq 1ng/mL n'était pas associé à la mortalité de façon indépendante (p=0,0501).

Tableau 5. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité au 60^{ème} jour. Comparaison de variables catégorielles entre les 74 patients vivants et les 29 patients décédés au 60^{ème} jour selon le test du chi2 chez les 103 patients toujours suivis à cette date. Les 2 patients exclus étaient transplantés.

	Vivants à J60 (n=74/103)	Décédés à J60 (n=29/103)	Valeur de p
Age >60ans	38	22	0,023
Ascite tendue	36	24	0,0016
Encéphalopathie hépatique	15	15	0,0016
Biologie			
- Créatinine ≥100µmol/L	14	16	0,0003
- Bilirubine >100µmol/L	20	13	0,081
- PCT ≥0,5ng/mL	18	15	0,0074
- PCT ≥1ng/mL	9	13	0,0003
- CRP >35mg/L	21	16	0,01
Infection			
- ISLA	10	11	0,0057
- Hémoculture positive	4	9	0,0004
- Infection prouvée ou suspectée	39	24	0,0049
Scores			
- MELD ≥20	19	23	0,0014
- ACLF présent	24	21	0,0002

PCT: procalcitonine, CRP: C-reactive protein, ISAL: Infection Spontanée du Liquide d'Ascite, MELD: Model for end stage liver disease, ACLF: Acute on chronic liver failure

A J60, les facteurs associés à une surmortalité de façon indépendante étaient la présence d'une hémoculture positive (OR=6.55 (IC95% :1.610-26.66) ; p= 0,0086), la présence d'une insuffisance rénale avec une créatinine ≥100µmol/L (OR=0.22 (IC95% :0.079-0.63) ; p=0,0046), et une PCT ≥1ng/mL (OR=0.212 (IC95% :0.069-.065) ; (p=0,0066).

Tableau 6. Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité au 90^{ème} jour. Comparaison de variables catégorielles entre les 68 patients vivants et les 34 patients décédés au 90^{ème} jour selon le test du chi2 chez les 103 patients toujours suivis à cette date. Les 2 patients exclus étaient transplantés.

	Vivants à J90 (n=68/103)	Décédés à J90 (n=34/103)	Valeur de p
Age >60ans	34	25	0,0233
Ascite tendue	33	26	0,0071
Encéphalopathie hépatique	14	16	0,0057
Biologie			
- Créatinine ≥100µmol/L	12	18	0,0002
- Bilirubine >100µmol/L	18	14	0,13
- PCT ≥0,5ng/mL	16	16	0,0158
- PCT ≥1ng/mL	8	13	0,0018
- CRP >35mg/L	18	18	0,0084
Infection			
- ISLA	9	11	0,0219
- Hémoculture positive	3	10	0,0004
- Infection prouvée ou suspectée	34	28	0,0016
Scores			
- MELD >20	19	22	0,0004
- ACLF présent	19	25	<0,0001

PCT: procalcitonine, CRP: C-reactive protein, ISLA: Infection Spontanée du Liquide d'Ascite, MELD: Model for end stage liver disease, ACLF: Acute on chronic liver failure

A J90, les facteurs associés à une surmortalité de façon indépendante étaient la présence d'une hémoculture positive (OR= 6.099 (IC95% :1.35-27.554) ; p= 0,0.02), la présence d'une insuffisance rénale avec une créatinine ≥100µmol/L (OR=0.24 (IC95% :0.088-0.676) ; p=0.0066) et une PCT ≥1ng/mL (OR=0.316 (IC95% :0.1-0.998) ; p=0.049).

En utilisant le modèle de Cox, les facteurs indépendants de mortalité à 6 mois étaient les mêmes : présence d'une hémoculture positive (OR=3.99 (IC95% :1.9-7.8) ; p=0,0001), créatinine ≥100µmol/L (OR=0.42 (IC95% :0.22-0.8) ; p=0,088), PCT ≥1ng/mL (OR=0.49 (IC95% :0.25-0.95) ; p=0,372).

Le taux de survie cumulée à 3 et 6 mois chez les patients n'ayant aucun des trois critères était de 84,4% et de 76,3%. Il était de 58,4% et 44,6% chez les patients ayant un des trois critères. Les taux de survie cumulée à 3 et 6 mois chutait à 17,6% chez les patients ayant deux ou trois critères (p<0,0001).

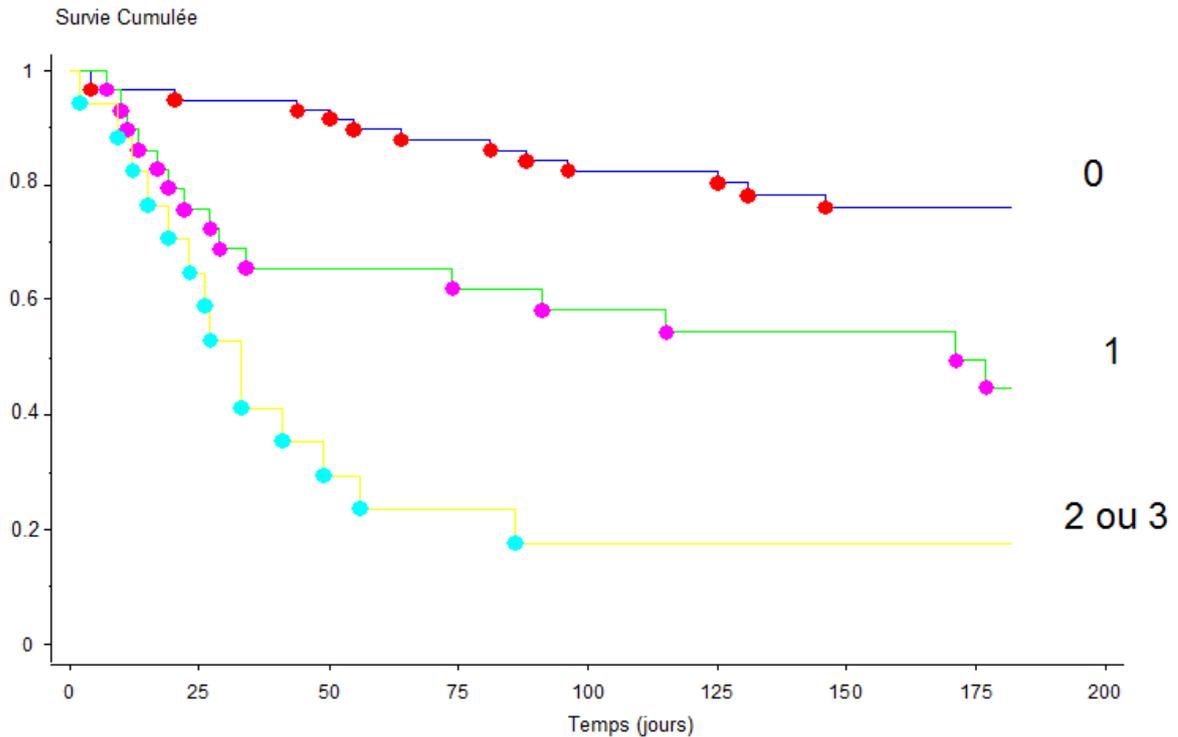


Figure 4 .Survie actuarielle des 105 patients inclus dans l'étude en fonction du nombre de facteurs de mauvais pronostic présents parmi les 3 identifiés en analyse multivariée (PCT > 1 ng/mL ; hémoculture positive ; créatininémie \geq 100 μ mol/L) : 1^{er} groupe : aucun facteur ; 2^{ème} groupe : 1 facteur présent ; 3^{ème} groupe : 2 ou 3 facteurs présents. La différence entre les 3 groupes était significative ($p < 0,0001$)

IV. Discussion

Le but de notre étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de la procalcitonine et de la CRP chez le patient atteint d'une cirrhose décompensée, en tant que marqueurs d'infection d'un part et en tant que marqueurs pronostiques d'autre part.

Dans un premier temps, nous avons montré qu'une élévation de la PCT et de la CRP était associée à la présence d'une infection avec une bonne spécificité (>80%), qu'elle soit prouvée ou suspectée, ce qui est concordant avec les données de la littérature^{26,29}. Dans l'étude de Li. et al concernant 98 patients cirrhotiques admis dans un service d'urgence, la sensibilité et la spécificité de la procalcitonine chez des patients cirrhotiques étaient de 81.5% et 87.3% pour un seuil à 0.49ng/mL, et celles de la CRP étaient de 80.0% et 80.3% pour un seuil à 24.7mg/L, pour le diagnostic de sepsis⁴⁵. Dans notre série, la sensibilité de la PCT et de la CRP pour le diagnostic d'infection était faible (42% pour la PCT et 62% pour la CRP). En d'autre terme, si les taux sont en dessous des valeurs

seuils, on ne peut pas conclure quant à la présence ou non d'une infection. En revanche si les taux sont au-dessus des valeurs seuils, la probabilité qu'il y ait une infection est très élevée. Il n'est pas rapporté de différence entre les taux de CRP et de PCT chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients sans cirrhose dans la littérature⁴⁶. L'insuffisance hépatique ne semble pas affecter la production de PCT par les autres tissus.

Les causes connues de faux négatifs pour la PCT sont un dosage trop précoce par rapport à l'infection, une infection localisée ou une endocardite subaiguë. Dans notre étude, 29 patients avaient une infection bactérienne prouvée et un taux de PCT discordant inférieur à 0,5ng/mL. La faible sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection peut être expliquée par le taux d'infections localisées, puisque seulement 13 patients (12,4%) ont eu une bactériémie. Par ailleurs, le dosage de PCT a été réalisé de façon systématique au début de l'hospitalisation et non pas de façon orientée par des signes évocateurs d'infection. L'infection a pu survenir avant ou après le dosage initial. En effet, comme le montre les résultats, pour 10 patients (45%), le dosage de la PCT a eu lieu plus de 1 jour avant ou après le diagnostic d'infection (de 2 à 20 jours), ce qui peut expliquer le taux élevé de faux négatifs. Des dosages répétés ou orientés de PCT auraient permis d'obtenir une meilleure sensibilité pour le diagnostic d'infection.

Il a été montré que la PCT augmente graduellement selon la sévérité de l'infection³⁷. Une PCT supérieure à 0,5ng/mL oriente vers une infection bactérienne sans notion de gravité et une PCT supérieure à 1 ng/mL oriente vers une infection bactérienne sévère. C'est la raison pour laquelle nous avons recherché si des valeurs élevées de PCT (> 1 ng/mL) étaient corrélées à la survie. En analyse univariée, l'élévation de la PCT ou de la CRP était associée à une réduction significative de la survie à 30, 60 et 90 jours. D'autres facteurs étaient associés à la survie. En premier lieu il s'agissait de facteurs liés à l'insuffisance hépatique : ascite tendue, encéphalopathie, insuffisance rénale (syndrome hépato-rénal). En deuxième lieu, il s'agissait de facteurs liés à l'infection : hémoculture positive, infection du liquide d'ascite (survie à 60 et 90 jours), diagnostic d'infection (survie à 60 et 90 jours). Il s'agit des facteurs pronostiques fréquemment rapportés dans la littérature⁶. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à mettre en évidence des marqueurs associés à la survie de façon indépendante. La régression logistique a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs indépendants: ascite tendue (J30), insuffisance rénale avec une créatinine supérieure à 100µmol/L (J30, J60, J90), hémoculture positive (J60, J90), un taux de PCT supérieur à 1ng/mL (J60, J90). Nous voyons donc que quelle que soit l'échéance, l'insuffisance rénale est un facteur pronostique indépendant comme cela a déjà été bien montré^{12, 17, 18}. Pour la survie plus tardive, 60 et 90 jours après

l'admission, les deux autres facteurs indépendants (hémoculture positive, PCT > 1 ng/mL) sont liés à la gravité de l'infection. Il faut souligner que ces 3 facteurs (PCT, créatine, hémoculture) ont également été identifiés par l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de survie actuarielle à 6 mois selon le modèle de Cox. Il est notable que d'une part la CRP n'était pas un facteur indépendant de survie que d'autre part le score de CHILD n'était pas un facteur prédictif de survie ($p=0,1$) contrairement aux données de la littérature^{23, 4}. Il faut cependant relever que dans notre étude les patients étaient graves. D'une part ils avaient une fonction hépatique très altérée : 31,4% étaient CHILD B, 67,6% CHILD C et 41% avaient un score de MELD ≥ 20 . Par ailleurs ils avaient de nombreuses comorbidités ayant pu aggraver le pronostic (diabète, HTA, infarctus du myocarde, insuffisance rénale chronique). Enfin nous n'avons pas réussi à montrer qu'une défaillance hémodynamique ou respiratoire était corrélée au pronostic du patient cirrhotique probablement car le nombre de patients défaillants était trop faible dans notre série.

En pratique, chez un patient hospitalisé pour cirrhose décompensée, on peut utiliser les 3 facteurs indépendants de survie au-delà de 30 jours (créatinine ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, hémoculture positive et PCT ≥ 1 ng/mL) pour classer les patients en 3 groupes. Le premier groupe est celui des patients n'ayant aucun des facteurs péjoratifs. Le risque de décès à 3 mois est alors faible, inférieur à 20%. Les soins actifs doivent être poursuivis. Un éventuel projet de greffe hépatique peut être différé. Le deuxième groupe est celui des patients n'ayant qu'un seul des facteurs péjoratifs. Le pronostic est intermédiaire avec risque de décès à 3 mois d'environ 40%. Les soins actifs peuvent être poursuivis et il faut chercher à les optimiser. La transplantation hépatique doit être envisagée rapidement chez les patients éligibles. Le troisième groupe est celui des patients ayant 2 ou 3 des facteurs péjoratifs. Le pronostic est extrêmement sévère avec un risque de décès à 3 mois supérieur à 80%. En l'absence d'amélioration rapide, la question de la poursuite des soins actifs doit être posée. Les patients inscrits sur liste de transplantation doivent être rapprochés du centre de transplantation. La validation de ce modèle simple sur une cohorte indépendante est bien sur nécessaire.

Nous avons également regardé si les critères d'ACLF avaient un impact sur la survie de nos patients. La survie à 30, 60 et 90 jours après l'admission ainsi que la survie actuarielle à 6 mois étaient significativement moins bonnes chez les patients avec les critères d'ACLF par comparaison à ceux qui n'avaient pas les critères d'ACLF. Comme cela a été prouvé antérieurement^{16, 17} nos données confirment que l'existence d'une défaillance d'organe notamment une défaillance rénale avec un taux de créatinine

supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$, une défaillance neurologique avec l'apparition d'une encéphalopathie hépatique, ou une défaillance hépatique avec un INR élevé et une bilirubine élevée, est fortement corrélé au pronostic du patient cirrhotique.

Les résultats de notre étude suggèrent une aggravation du taux de mortalité chez les patients infectés, par rapport aux non infectés. Le taux de survie des patients avec une infection était de 55.9% à 3 mois et 46.4% à 6 mois. Dans la méta-analyse de Arvaniti *et al.*⁶ le taux de mortalité globale des patients atteints d'une cirrhose avec une infection était de 38% : 30,3% à 1 mois et 63% à 12 mois. Ces résultats sont comparables à ceux que nous avons observés. Le point remarquable est que cette aggravation est surtout très nette chez les patients qui ont des critères de sévérité de l'infection : hémoculture positive traduisant la dissémination sanguine et PCT élevée ($> 1 \text{ ng/mL}$). En effet, le taux de survie à 3 mois des patients avec une hémoculture positive étant dans notre série de 23,1% et à 6 mois de 7,7%. Ceci confirme bien l'apparition d'une première infection chez le patient cirrhotique constitue un tournant évolutif majeur dans la maladie. Cela justifie d'envisager un traitement préventif des infections par exemple en cas d'hémorragie digestive, d'ascite avec un taux faible de protéine ou d'hépatite alcoolique aigue sévère⁴⁷. La prise en charge précoce des infections pourrait contribuer également à améliorer le pronostic. Un traitement antibiotique adapté est nécessaire mais pas suffisant car le pronostic du patient atteint d'une cirrhose avec une infection, reste extrêmement sombre. Le point clé est sans doute d'améliorer rapidement la dysfonction circulatoire associée à l'infection en recourant au remplissage avec de l'albumine ou à l'infusion de drogue vasoactive comme la terlipressine⁴⁷.

Notre étude a certaines limites. Bien qu'il s'agisse d'une étude prospective, nous avons des données manquantes même si leur nombre est faible. Par ailleurs, il y a un certain biais de sélection. En effet, parmi tous les patients hospitalisés pour une cirrhose décompensée durant la période d'étude, 15 patients n'ont pas pu être inclus. Il s'agissait principalement de patients admis dans le service la nuit ou le week-end. Enfin nous avons choisi d'inclure les patients atteints de CHC, évolutif ou non. L'exclusion de ces patients ne change pas fondamentalement l'ensemble des résultats y compris la survie (voir annexe 2).

Le dosage de la procalcitonine est un marqueur de diagnostic d'infection très spécifique (au-delà de 0,50 ng/mL) mais peu sensible chez le patient avec cirrhose décompensée. Au-delà du seuil de 1 ng/mL c'est un facteur pronostique indépendant. C'est un marqueur biologique facile à doser en pratique courante, peu coûteux, fiable et reproductible.

Associé à 2 autres facteurs pronostiques indépendants (hémoculture positive et créatinine > 100 $\mu\text{mol/L}$), il permet de déterminer le pronostic des patients hospitalisés pour cirrhose décompensée de façon beaucoup plus simple que d'autres scores pronostiques plus complexes développés récemment qui imposent l'utilisation d'un ordinateur ou d'une application smartphone. C'est notamment le cas du score ACLF dont l'utilisation en pratique clinique quotidienne reste pour l'instant confidentiel.

En conclusion, notre étude est la première à avoir montré les limites de l'utilisation diagnostique de la PCT et l'intérêt de son utilisation comme marqueur chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée. La répétition du dosage de la PCT au cours de l'hospitalisation et son association à d'autres scores pronostiques déjà validés devrait permettre d'améliorer l'évaluation et la prise en charge quotidienne de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benhamou, J.-P., Vilgrain, V. & Durand, F. *Maladies du foie et des voies biliaires*. (Flammarion médecine-sciences, c2000).
2. Sawadogo, A., Dib, N. & Calès, P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation* 16, 557–562 (2007).
3. Durand, F. Place de la réanimation chez le cirrhotique Critical care in cirrhosis patients. *Réanimation* 12, 414–421 (2003).
4. Artru, F. & Louvet, A. Les scores pronostiques en hépatologie : scores génériques de la cirrhose, scores spécifiques de l'hépatite alcoolique et scores pronostiques en réanimation. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 22, 291–302 (2015).
5. Navasa, M. & Rodés, J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver International* 24, 277–280 (2004).
6. Arvaniti, V. *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139, 1246–1256, 1256.e1–5 (2010).
7. Wong, F. *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 54, 718–725 (2005).
8. Caly, W. R. & Strauss, E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 18, 353–358 (1993).
9. Guarner, C. & Soriano, G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17, 27–31 (2005).
10. Elefsiniotis, I. S. *et al.* Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 525–530 (2006).
11. Berry, P. A. & Thomson, S. J. Comment on O'Brien *et al.*: prevalence and outcome of cirrhosis patients admitted to UK intensive care: a comparison against dialysis-dependent chronic renal failure patients. *Intensive Care Med* 38, 1729; author reply 1730 (2012).

12. Wiesner, R. *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124, 91–96 (2003).
13. Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22, 707–710 (1996).
14. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 13, 818–829 (1985).
15. Le Gall, J. R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270, 2957–2963 (1993).
16. Levesque, E. *et al.* Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *Journal of Hepatology* 56, 95–102 (2012).
17. Moreau, R. *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144, 1426–1437, 1437.e1–9 (2013).
18. Jalan, R. *et al.* Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 61, 1038–1047 (2014).
19. Jalan, R. *et al.* The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 62, 831–840 (2015).
20. Dupont, B. *et al.* Retrospective evaluation of prognostic score performances in cirrhotic patients admitted to an intermediate care unit. *Dig Liver Dis* (2015). doi:10.1016/j.dld.2015.04.001
21. Putz-Bankuti, C. *et al.* Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int* 32, 845–851 (2012).
22. Moreno, J.-P. *et al.* Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis. *Liver Int* 33, 843–851 (2013).

23. Cervoni, J.-P. *et al.* C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 56, 1299–1304 (2012).
24. Le Moullec, J. M. *et al.* The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 167, 93–97 (1984).
25. Becker, K. L., Nylén, E. S., White, J. C., Müller, B. & Snider Jr, R. H. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1512–1525 (2004).
26. Whicher, J., Bienvenu, J. & Monneret, G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine* 38, 483–493 (2001).
27. Meisner, M., Müller, V., Khakpour, Z., Toegel, E. & Redl, H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 19, 187–190 (2003).
28. N G Morgenthaler, J. S. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 35, 290–5 (2003).
29. Ferrière, F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Annales de Biologie Clinique* 58, 49–59 (2000).
30. Linscheid, P. *et al.* In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 144, 5578–5584 (2003).
31. Dandona, P. *et al.* Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 79, 1605–1608 (1994).
32. Assicot, M. *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 341, 515–518 (1993).
33. Wiedermann, F. J. *et al.* Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Critical care medicine* 30, 1112–1117 (2002).

34. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 39, 206–217 (2004).
35. Connert, S., Stremmel, W. & Elsing, C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 41, 165–170 (2003).
36. Villarreal, E. *et al.* Usefulness of procalcitonin for diagnosing infection in critically ill patients with liver cirrhosis. *Med Intensiva* (2015). doi:10.1016/j.medin.2015.02.006
37. Reinhart, K., Karzai, W. & Meisner, M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive care medicine* 26, 1193–1200 (2000).
38. Claeys, R. *et al.* Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit. Care Med.* 30, 757–762 (2002).
39. Cazzaniga, M. *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J. Hepatol.* 51, 475–482 (2009).
40. Becker, K. L., Snider, R. & Nylén, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit. Care Med.* 36, 941–952 (2008).
41. Kim, Y. J., Kang, S. W., Lee, J. H. & Cho, J. H. Marked elevation of procalcitonin level can lead to a misdiagnosis of anaphylactic shock as septic shock. *International Journal of Infectious Diseases* 37, 93–94 (2015).
42. Rolando, N. *et al.* The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 32, 734–739 (2000).
43. Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J. & Gold, J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47, 1245–1251 (1994).
44. Bone, R. C. *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644–1655 (1992).

45. Li, C.-H. *et al.* Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 18, 121–126 (2011).
46. Bota, D. P., Van Nuffelen, M., Zakariah, A. N. & Vincent, J.-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J. Lab. Clin. Med.* 146, 347–351 (2005).
47. Ginès, P., Fernández, J., Durand, F. & Saliba, F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 56 Suppl 1, S13–24 (2012).

ANNEXES

Annexe 1. Score de CHILD PUGH

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/L)	<35	35-50	>50
TP (%)	>50	40-50	<40
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
CHILD A : 5,6 points			
CHILD B : 7, 8, 9 points			
CHILD C : ≥10 points			

Annexe 2. Comparaison des variables continues non appariées selon le test de Student en excluant les patients atteints d'un CHC (Total= 79 patients)

	Vivants à J90 (n=55/79)	Décédés à J90 (n=24/79)	Valeur de p
Age (années)	59.85±1.3	65.91±1.7	0.0112
Fréquence cardiaque (bpm)*	84.76±2.5	90.58±4.3	0.22
Pression artérielle systolique (PAS) mmHg*	119.35±2.7	117.45±4.8	0.71
Pression artérielle moyenne (PAM) mmHg*	84.42±1.7	84.5±3.2	0.97
Température (°C)**	36.8±0.1	37.0±0.18	0.378
SpO2 (%)*	96.88±0.29	96.58±0.44	0.57
FiO2 (%)	22.78±1.4	26.29±3.5	0.28
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	8.45±0.58	10.29±1.18	0.12
PNN (10 ³ /mm ³) ^a	6.2±0.53	8.6±1.18	0.0033
ASAT (µkat)	1.6±0.2	2.27±0.63	0.22
ALAT (µkat)	0.76±0.1	1.2±0.3	0.088
GGT (µkat)	5.026±0.86	5.28±1.8	0.88
PAL (µkat)	2.19±0.14	2.25±0.19	0.8
Bilirubine totale (µmol/L)	83.30±11.2	156.29±30.8	0.007
Albumine (g/L)	26.1±0.62	26.23±1	0.91
TP	0.47±0.02	0.40±0.03	0.058
INR	1.82±0.07	2.27±0.19	0.0093
Na ⁺ (mmol/L)	135.8±0.66	134±1.3	0.181
Créatinine (mmol/L)	77.7±6.8	134.6±21.7	0.0019
Taux de PNN dans l'ascite (/mm ³)	250.3±166.8	1891.7±1163.8	0.044
Procalcitonine (ng/mL)	0.897±0.5	3.2±0.98	0.022
CRP J0	24.24±3.2	54.6±10.3	0.0005
CRP J5±2	22.89±3.4	48.5±6.1	0.003
Delta CRP	-3.34±2.	-10.53±9.2	0.31
MELD	18,12±0.68)	24.7±1.5	<0.0001

*données manquantes pour un patient, **données manquantes pour 2 patients, ^adonnées manquantes pour 3 patients, ^cdonnées manquantes pour 10 patients CRP J5±2 : dosage de la CRP 5 jours après le premier dosage (±2 jours), Delta CRP : variation de la CRP entre le premier et le second dosage. Les résultats sont exprimés en moyenne ±écart type

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

TITRE L'intérêt du dosage de la procalcitonine chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée

RESUME

Introduction : La cirrhose est une maladie grave, avec une mortalité élevée. L'objectif était d'évaluer l'intérêt d'un marqueur d'infection, la procalcitonine (PCT), chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

Patients et méthodes : Etude prospective sur 105 patients cirrhotiques hospitalisés avec un score de CHILD PUGH \geq B7.

Résultats : 61% des patients avaient une infection. Pour le diagnostic d'infection, la PCT avait une sensibilité de 42%, une spécificité de 85,3%, une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 81%, et une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 48,6%. Les facteurs pronostiques indépendants au cours des 3 premiers mois étaient : une hémoculture positive (OR= 6.099 (IC95% :1.35-27.554) ; p= 0,002), une insuffisance rénale avec une créatinine \geq 100 μ mol/L (OR=0.24 (IC95% :0.088-0.676) ; p=0.0066) et une PCT \geq 1ng/mL (OR=0.316 (IC95% :0.1-0.998) ; p=0.049). La survie à 3 mois était de 84.4% chez les patients n'ayant aucun des 3 critères, de 58.4% s'ils avaient 1 critère, de 17.6% s'ils avaient 2 ou 3 critères (p<0.0001).

Conclusion : L'élévation de la PCT est très spécifique d'infection chez le patient cirrhotique, mais peu sensible. Son élévation est un facteur pronostic indépendant de la survie à court terme. Son association à d'autres scores pronostiques déjà validés devrait permettre d'améliorer l'évaluation et la prise en charge quotidienne des patients.

MOTS-CLES cirrhose, procalcitonine, sepsis, pronostic