



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Impact pronostique et diagnostique des marqueurs inflammatoires  
chez le patient atteint de cirrhose décompensée.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2014 à 16 heures  
au Pôle Recherche

**Par Amélie Nobécourt**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe Mathurin**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Benoît Guéry**

**Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy**

**Madame le Docteur Valérie Canva-Delcambre**

**Monsieur Laurent Dubuquoy**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Alexandre Louvet**

---

# Table des matières

I.	Résumé.....	13
II.	Introduction.....	15
II.1.	Cirrhose : généralités.....	15
II.2.	Marqueurs pronostiques dans la cirrhose.....	15
II.2.1.	Importance de l'évaluation du pronostic dans la cirrhose.....	15
II.2.2.	Le score de Child-Pugh.....	15
II.2.3.	Le score de Meld (model for end-stage liver disease).....	16
II.2.4.	Limites des scores de Child-Pugh et de Meld.....	16
II.2.5.	Marqueurs pronostiques chez les patients cirrhotiques admis en réanimation.....	17
II.3.	La cirrhose est un état inflammatoire chronique.....	18
II.3.1.	La translocation bactérienne pathologique à l'origine de l'inflammation dans la cirrhose.....	18
II.3.2.	Dysfonction du système immunitaire.....	19
II.4.	Conséquences de l'inflammation dans la cirrhose.....	20
II.4.1.	Inflammation et modifications hémodynamiques.....	20
II.4.2.	Inflammation et défaillances d'organe.....	20
II.5.	Infection et cirrhose.....	21
II.5.1.	Données générales.....	21
II.5.2.	Pronostic de l'infection dans la cirrhose.....	22
II.6.	Marqueurs inflammatoires dans la cirrhose.....	23
II.6.1.	Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).....	23
II.6.2.	La protéine C réactive (CRP).....	25
II.6.3.	La procalcitonine.....	27
II.7.	Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1), un nouveau marqueur inflammatoire.....	29
II.8.	Objectifs de l'étude.....	32
III.	Patients et méthode.....	33
III.1.	Populations.....	33
III.2.	Données recueillies.....	34
III.3.	Analyse statistique.....	35
IV.	Résultats.....	37
IV.1.	Cohorte prospective (étude principale).....	37
IV.1.1.	Caractéristiques des patients.....	37
IV.1.2.	Valeur pronostique des marqueurs inflammatoires.....	46
IV.1.3.	Performances diagnostiques des marqueurs inflammatoires.....	52

IV.2. Cohorte de patients avec HAA. ....	52
IV.2.1. Caractéristiques des patients. ....	52
IV.2.2. Marqueurs inflammatoires et survie sans infection. ....	53
IV.2.3. Marqueurs inflammatoires et réponse à la corticothérapie.....	54
V. Discussion .....	56
VI. Conclusion.....	61
VII. Bibliographie .....	62

## I. Résumé

**Contexte :** La cirrhose induit un état inflammatoire chronique favorisé par une translocation bactérienne pathologique. L'inflammation entretient l'hypertension portale, favorise les défaillances d'organes et constitue un facteur de risque d'infection. Elle pourrait donc avoir un rôle dans l'histoire naturelle de la maladie.

**Objectifs :** Notre objectif principal était d'évaluer l'impact pronostique et diagnostique des marqueurs inflammatoires biologiques, en particulier la protéine C réactive (CRP), la procalcitonine (PCT) et sTREM-1 (soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells) chez les patients atteints de cirrhose décompensée.

**Méthode :** 110 patients cirrhotiques, infectés et non infectés, ont été inclus de manière prospective avec dosages des marqueurs inflammatoires à J0, J2, J7 et M1. Nous avons également étudié la CRP et sTREM-1 dans un autre groupe de 40 patients hospitalisés dans notre service pour hépatite alcoolique aigue (HAA) sévère prélevés à J0 et J7 de la corticothérapie.

**Résultats :** 47 patients étaient infectés à l'inclusion dont 17 (36,17%) se sont réinfectés une ou plusieurs fois dans les deux mois qui ont suivi. La survie globale à 2 mois étaient significativement inférieure chez les patients infectés à J0 (50,3% et 79,1%,  $p=0,004$ ), de même que la survie sans infection (38,9% et 68,2%,  $p=0,007$ ). Sur le plan pronostique, sTREM-1 était le seul marqueur inflammatoire associé à la survie globale à 2 mois en analyse univariée (RR=1 (1-1) ;  $p=0,006$ ). En analyse multivariée, seul le score de Meld était associé à la survie globale à 2 mois (RR=1,09 (1,03-1,16) ;  $p=0,002$ ). Les variables pronostiques indépendantes pour la survie sans infection à 2 mois étaient le score de Meld (RR=1,07 (1,02-1,13) ;  $p=0,005$ ) et l'âge

(RR=1,04 (1,002-1,07) ; p=0,036). Un taux de CRP supérieur à 25 mg/l à J0 de la corticothérapie n'avait pas d'impact sur la survie à deux mois des patients hospitalisés pour HAA sévère (47,5% et 55,6%, p=0,77). Les survies sans infection à 2 mois ne différaient pas non plus entre les patients ayant une valeur de sTREM-1 inférieure ou supérieure à 48,56 pg/ml à J0 du traitement par corticoïdes (64% et 42,5%, p=0,34). Sur le plan diagnostique, les aires sous la courbe ROC pour le diagnostic d'infection de la CRP, de la PCT et de sTREM-1 étaient respectivement de 0,72 ; 0,78 et 0,62. Les performances diagnostiques de la PCT étaient meilleures que celles de sTREM-1 (p=0,013) et équivalentes à celles de la CRP (p=0,20).

**Conclusion :** Ce travail confirme la gravité de l'infection dans la cirrhose en termes de mortalité et de risque de réinfection. Les performances diagnostiques des marqueurs biologiques inflammatoires sont décevantes, suggérant l'intérêt des prélèvements bactériologiques systématiques devant toute dégradation clinique. Les paramètres biologiques inflammatoires ont un faible intérêt dans l'évaluation du pronostic des malades qui semble essentiellement lié à la gravité de l'hépatopathie. Une antibioprophylaxie systématique des patients cirrhotiques les plus graves pourrait permettre une diminution de l'incidence des infections et une amélioration de la survie

## II. Introduction.

### II.1. Cirrhose : généralités.

La cirrhose est une cause croissante de morbi-mortalité dans les pays développés. C'est la quatrième cause de mortalité en Europe centrale avec environ 170 000 décès par an (1) (2).

L'histoire naturelle de la cirrhose est caractérisée par une phase initiale asymptomatique dite « compensée » dont la durée est variable. L'évolution est ensuite émaillée par l'apparition de complications de l'insuffisance hépatique et/ou de l'hypertension portale marquant le passage vers la phase « décompensée ». La transition du stade compensé au stade décompensé est un tournant dans l'histoire naturelle de la maladie avec une probabilité de décès à 1 an passant de 1% à 57% (3).

### II.2. Marqueurs pronostiques dans la cirrhose.

#### II.2.1. Importance de l'évaluation du pronostic dans la cirrhose.

L'évaluation du pronostic de la maladie est nécessaire pour identifier les patients ayant un risque de décès rapide et les orienter précocement vers un projet de transplantation hépatique. Or ce traitement radical est d'accès limité et les praticiens sont confrontés à un paradoxe entre pénurie et demande croissante de greffons (4), d'où la nécessité de développer des marqueurs pronostiques fiables.

#### II.2.2. Le score de Child-Pugh.

C'est le score pronostique le plus largement utilisé en pratique courante. Il est composé de trois variables biologiques (bilirubinémie, temps ou taux de prothrombine et albuminémie) et de deux variables cliniques (ascite et encéphalopathie hépatique) (5) (6) .

De nombreuses études ont validé la valeur pronostique de ce score pour l'évaluation du risque de décès ou de complications de la cirrhose. Plus d'un tiers des patients classés Child C en attente de greffe vont décéder à 1 an (7). Le taux de survie à 5 ans des patients Child B a été évalué à 80%. Les patients Child A ont un taux de survie sans transplantation de 90% à 5 ans (8). Plusieurs analyses multivariées ont confirmé la valeur du score de Child-Pugh comme une variable pronostique indépendante chez les patients présentant une ascite (9), une rupture de varices œsophagiennes (10), un carcinome hépatocellulaire ou encore une encéphalopathie hépatique (11).

#### II.2.3. Le score de Meld (model for end-stage liver disease).

Le score de Meld est calculé par une transformation logarithmique de trois valeurs biologiques : la bilirubinémie totale, la créatininémie et l'INR (International Normalized Ratio of Prothrombin Time) (12). Sa formule est la suivante :  $MELD = 3,78 \times \ln(\text{bilirubinémie (mg/dL)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinémie (mg/dL)}) + 6,43$ . Ses valeurs sont comprises entre 6 et 40.

Ce score s'est avéré être un marqueur efficace pour prédire le décès à 3 mois chez différents groupes de patients atteints de cirrhose d'étiologie et de gravité variables avec une meilleure concordance statistique que le score de Child-Pugh (13) (14) (15). Des scores de Meld modifiés ont été développés, en particulier le Meld-Na qui prend en compte la valeur pronostique péjorative de l'hyponatrémie dans la cirrhose et améliore les performances du Meld lorsque celui-ci est bas (16) (17).

#### II.2.4. Limites des scores de Child-Pugh et de Meld.

Outre des variables cliniques d'évaluation trop subjective et des variables biologiques déterminées arbitrairement sans prise en compte de la fonction rénale, le score de Child souffre d'un « effet plafond ». En effet, la classification selon une échelle non

continue en trois stades limite ses capacités discriminatives par l'attribution du même niveau de score Child-Pugh à des malades de pronostics très différents.

Le score de Meld est quant à lui limité par des variations interlaboratoires et des interférences dans le dosage des variables biologiques (18) (19). Enfin, il ne prend pas en compte les complications de la cirrhose qui peuvent modifier le pronostic des patients comme l'ascite réfractaire, les hémorragies digestives récidivantes ou l'encéphalopathie hépatique (20).

#### II.2.5. Marqueurs pronostiques chez les patients cirrhotiques admis en réanimation.

Levesque et al (21) ont comparé, chez 370 patients cirrhotiques admis en réanimation, les performances pronostiques des scores habituellement utilisés en hépatologie (Meld, Meld corrigé avec la natrémie et Child-Pugh) à celles des scores généraux de gravité utilisés en réanimation (SOFA et SAPS II). L'analyse des aires sous les courbes ROC (AUROC) démontrait que les scores de SOFA (0,92) et SAPS II (0,89) calculés dans les 24 heures suivant l'admission prédisaient mieux la mortalité en réanimation que les scores de Child-Pugh (0,79), de Meld (0,79) et de Meld-Na (0,82) ( $p < 0,01$ ). Ce travail et d'autres (22) suggèrent que l'évaluation de la fonction hépatique n'est pas le déterminant pronostic principal chez les patients cirrhotiques graves, décompensés. Les défaillances d'organes évaluées par les scores généralistes développés en réanimation sont alors de meilleurs indicateurs de mortalité.

De nouveaux marqueurs pronostiques sont actuellement à l'étude et ne pourront pas tous être détaillés ici (23). Nous en aborderons certains dans le paragraphe « marqueurs inflammatoires dans la cirrhose ».

### II.3. La cirrhose est un état inflammatoire chronique

De nombreux travaux montrent l'importance de l'inflammation dans la pathogénie de la cirrhose et suggèrent son impact pronostique. Les taux de cytokines pro inflammatoires comme le TNF-alpha, l'IL-1beta, l'IL-2R, l'IL-6 et l'IL-8 sont significativement plus élevés chez les patients atteints de cirrhose en comparaison aux sujets sains et ce en l'absence d'infection. Ces taux de cytokines circulants sont d'autant plus élevés que la cirrhose est grave et décompensée (24).

Cet état d'inflammation chronique résulterait d'un déséquilibre entre une translocation bactérienne pathologique responsable d'une endotoxémie chronique et une défaillance du système immunitaire.

#### II.3.1. La translocation bactérienne pathologique à l'origine de l'inflammation dans la cirrhose.

La translocation bactérienne est définie par le passage de bactéries ou de produits bactériens (lipopolysaccharides ou LPS, peptidoglycanes, muramyl dipeptides, ADN bactérien....) de l'intestin vers les ganglions mésentériques. Dans la cirrhose, on observe une translocation bactérienne excessive (25). Ce phénomène est lié à une hyperperméabilité intestinale, une pullulation microbienne digestive et un défaut d'activation des cellules immunitaires du GALT (tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale) (26) (27) (28).

L'expression clinique la plus évidente de la translocation bactérienne est l'infection spontanée du liquide d'ascite au cours de laquelle les bactéries les plus fréquemment isolées proviennent de la flore intestinale. Il s'agit dans la majorité des cas de bactéries à Gram négatif, en particulier Escherichia Coli (26).

En l'absence d'infection, il existe des preuves en faveur d'épisodes répétés de translocation bactérienne chez les patients cirrhotiques. Ainsi, Such et al (29) ont recherché la présence d'ADN bactérien dans l'ascite et dans le sang de 28 patients

cirrhotiques ne présentant pas de signe locaux ou généraux d'infection et un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 250/mm<sup>3</sup> dans l'ascite. L'ADN du même clone bactérien était présent à la fois dans l'ascite et dans le sang de 9 patients. Plus récemment, des bactéries de type *Escherichia Coli* fluorescentes administrées oralement à des rats cirrhotiques ont ensuite été retrouvées non seulement dans la lumière intestinale mais également dans les ganglions lymphatiques et dans l'ascite des animaux (30).

La translocation bactérienne est significativement plus élevée chez les patients classés Child C (30,8 %) comparé aux patients Child B (8,1 %) et Child A (3,4 %) (31).

#### II.3.2. Dysfonction du système immunitaire.

La cirrhose se caractérise par un état d'immunodéficience associée à une activation permanente et inappropriée des cellules du système immunitaire avec production de cytokines pro-inflammatoires (32). Ce phénomène est favorisé par la translocation bactérienne pathologique. Ainsi, l'endotoxémie chronique diminue l'expression de certains récepteurs de l'immunité innée comme le TLR4 (Toll like receptor 4) à la surface des monocytes (33). Elle favorise le phénomène de *paralysie immune* caractérisé par une diminution de l'expression d'HLA-DR par les monocytes des patients décompensés (34). Elle est également impliquée dans l'altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles (bactéricidie, phagocytose et chimiotactisme) (35) (36).

On observe parallèlement des perturbations de la réponse immunitaire adaptative (37) (38).

## II.4. Conséquences de l'inflammation dans la cirrhose.

### II.4.1. Inflammation et modifications hémodynamiques.

L'inflammation entraînerait, via le monoxyde d'azote, une augmentation des résistances vasculaires intrahépatiques et une diminution des résistances vasculaires systémiques (39) (40). Lorsque la translocation bactérienne est présente, elle est responsable d'un état d'hypercinésie circulatoire participant à l'hypertension portale (41). Plusieurs travaux suggèrent que l'inflammation excessive associée à la cirrhose aurait un rôle important dans le développement et la sévérité de l'hypertension portale (42).

### II.4.2. Inflammation et défaillances d'organe.

L'inflammation est un élément essentiel dans la survenue de défaillances d'organes dans le cadre du syndrome « acute on chronic liver failure » (ACLF). L'ACLF est l'association de trois éléments : une décompensation aiguë de la cirrhose, une ou plusieurs défaillances d'organes et un taux de mortalité élevé. Dans l'étude multicentrique CANONIC (43), l'ACLF avait un pronostic péjoratif avec des taux de mortalité à 28 jours et 90 jours respectivement de 32,8% et 51,2%. Le taux de mortalité à 28 jours en cas d'ACLF était quinze fois plus élevé que celui observé chez les patients ne présentant pas d'ACLF. Dans ce même travail, l'ACLF était associée à un syndrome inflammatoire avec des taux de leucocytes et de protéine C réactive (CRP) plus élevés que dans le groupe sans ACLF. L'infection n'expliquait pas complètement cet état d'inflammation. En effet, toujours dans l'étude CANONIC, on observait également un syndrome inflammatoire plus élevé en cas d'ACLF dans le sous-groupe des patients non infectés. L'augmentation du grade de sévérité de l'ACLF était associée à une augmentation des taux sanguins de leucocytes et de CRP. L'hyperleucocytose était un facteur prédictif de développement d'ACLF et était

significativement associée à la mortalité des patients. Le rôle physiopathologique de l'inflammation dans l'ACLF n'est pas précisément connu. Les auteurs suggèrent que la réponse inflammatoire excessive développée par ces patients pourrait induire des dommages tissulaires. C'est ce qui est observé au cours du sepsis chez le patient cirrhotique où il existe une surproduction de cytokines pro-inflammatoires favorisant la survenue de défaillances d'organes, notamment hépatiques et rénales (44) (45). Il s'agit du phénomène d' « immunopathologie » (46) . Par ailleurs, il a été montré dans un modèle expérimental que la capacité du foie à supporter la réponse immunitaire induite par le LPS (lipopolysaccharide bactérien) était significativement plus faible en cas de cirrhose, notamment par diminution de synthèse de protéines anti-apoptotiques(47).

## II.5. Infection et cirrhose.

### II.5.1. Données générales.

La prévalence des infections bactériennes est plus importante chez le patient cirrhotique par rapport à la population générale (44). Dans le travail de Foreman et al (48) qui étudiait de manière rétrospective les hospitalisations aux Etats-Unis sur une période de 5 ans, le taux d'hospitalisation pour sepsis était 2,6 fois plus élevé chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients non cirrhotiques (OR, 2.6; 95% CI ( 1.9 - 3.3)). Les infections sont plus fréquentes chez les patients cirrhotiques décompensés par rapport à ceux présentant une cirrhose compensée (49). Une infection bactérienne est présente à l'admission ou se développe au cours de l'hospitalisation chez 30% des patients cirrhotiques (50). L'infection la plus fréquente est l'infection spontanée du liquide d'ascite, suivie par les infections urinaires, les pneumopathies infectieuses, les bactériémies sans porte d'entrée et les cellulites (50). Dans le cas des patients cirrhotiques admis en soins intensifs ou présentant un

sepsis sévère, le site d'infection le plus fréquent est le poumon (51)(52). Chez les patients cirrhotiques hospitalisés, 32% des infections sont communautaires, 32% sont associées aux soins et 36% sont nosocomiales (53). Les germes retrouvés sont une bactérie gram négatif (BGN) dans 60% des cas et un cocci gram positif dans 40% des cas. *Escherichia coli* est le BGN le plus souvent isolé. En revanche, chez les patients graves hospitalisés dans un service de soins intensifs, Gustot et al (51) ont retrouvé d'avantage de bactéries à gram positif que de bactéries à gram négatif (56,3% vs 52,7%). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline était le germe le plus fréquent (15,6% chez les patients cirrhotiques infectés contre 10% chez les patients infectés sans cirrhose). La translocation bactérienne constitue un facteur de risque d'infection dans la cirrhose, en particulier d'infection spontanée du liquide d'ascite (54) (55)

#### II.5.2. Pronostic de l'infection dans la cirrhose.

L'infection est une des complications les plus graves de la cirrhose, associée à un pronostic très péjoratif. La mortalité liée à l'infection est deux fois plus élevée chez les patients atteints de cirrhose que dans la population générale (48). Dans une méta-analyse portant sur 178 études, Arvaniti et al (56) ont retrouvé une mortalité globale de 38% chez les patients cirrhotiques infectés. Les taux de mortalité à un mois et à douze mois étaient respectivement de 30,3% et 63%. L'infection multipliait par quatre le risque de décès (OR=3,75 ; IC 95% (2,12 - 4,23)). L'infection chez le patient cirrhotique évolue plus fréquemment vers les formes graves que sont le sepsis sévère et le choc septique (44) (51). Le sepsis sévère est défini par une défaillance tissulaire ou viscérale liée au sepsis. Le choc septique se définit par une hypotension artérielle liée au sepsis persistante malgré un remplissage vasculaire suffisant (57). Alors que la mortalité du sepsis sévère à 28 jours est à 30% dans la population

générale, elle passe à 80% chez les patients cirrhotiques dans l'étude de Plessier et al en 2001 (52)(58).

Plus récemment, Gustot et al (51) ont montré que, parmi les patients admis en réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique, le taux de mortalité hospitalière est significativement augmenté chez les malades cirrhotiques en comparaison aux malades non cirrhotiques (41 vs. 30%,  $p < 0.05$  pour le sepsis ; 71 vs. 49%,  $p < 0.001$  pour le choc septique). L'apparition de défaillances d'organes en cas de sepsis est plus fréquente chez le patient cirrhotique. Pour un même nombre de défaillances d'organes, la mortalité est plus élevée chez les patients cirrhotiques par rapport aux non cirrhotiques (51).

Ces défaillances d'organes peuvent s'intégrer dans le cadre de « l'acute on chronic liver failure » dont le facteur déclenchant principal était, dans l'étude CANONIC, l'infection bactérienne retrouvée chez 32,6% des patients avec ACLF à l'inclusion et chez 57% patients ayant développé ce syndrome au cours du suivi (versus 41% chez les patients n'ayant pas développé d'ACLF,  $p < 0,01$ ) (43).

L'infection est également un facteur déclenchant d'encéphalopathie hépatique et d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (59).

## II.6. Marqueurs inflammatoires dans la cirrhose.

### II.6.1. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique est défini par l'association de deux éléments parmi (60) :

- Température  $> 38^{\circ}$  ou  $< 36^{\circ}$ ,
- Fréquence cardiaque  $> 90$  battements par minute sauf si le patient prend un traitement bradycardisant,
- Fréquence respiratoire  $> 20$  cycles par minutes ou ventilation mécanique,

- Taux de leucocytes  $> 12000/\mu\text{L}$  ou  $< 4000/\mu\text{L}$  ou  $> 10\%$  de formes immatures.

Le SRIS traduit l'existence d'une réaction inflammatoire en réponse à un stress qui peut être d'origine infectieuse ou non. Lorsque que le SRIS est associé à une infection, on parle de sepsis. Le SRIS est peu sensible et peu spécifique pour le diagnostic d'infection. Un SRIS est présent chez 10 à 30% des patients présentant une cirrhose décompensée en l'absence d'infection (61).

L'impact pronostique du SRIS a été étudié dans la cirrhose. Dans l'étude de Cazzaniga et al (62) portant sur 141 patients cirrhotiques, le SRIS était un facteur prédictif de mortalité hospitalière. Le SRIS était aussi significativement associé à la survenue de complications de l'hypertension portale comme l'hémorragie digestive ou le syndrome hépatorénal de type 1. L'association du SRIS et d'un score de Meld  $>18$  permettait dans ce travail de définir un sous-groupe de patients à haut risque de décès avec une valeur prédictive positive de 43% et une valeur prédictive négative de 95%. Dans l'étude de Thabut et al (63), un SRIS était présent chez 41% des patients cirrhotiques hospitalisés pour insuffisance rénale aigue. En analyse multivariée, le SRIS, qu'il soit associé ou pas à une infection, était un facteur prédictif de mortalité. La proportion d'insuffisance rénale réversible après traitement était significativement plus faible chez les patients présentant un SRIS.

Cependant, la principale limitation du SRIS dans la cirrhose vient de la difficulté d'interprétation de ses différentes composantes : la leucopénie est fréquente à cause de l'hypersplénisme, la tachycardie est un marqueur de l'hypercinésie circulatoire du cirrhotique et peut être masquée par un traitement bêta-bloquant (61).

## II.6.2. La protéine C réactive (CRP).

### II.6.2.1. Données générales en dehors de la cirrhose.

La protéine C réactive (CRP) est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation. Sa synthèse est majoritairement hépatique stimulée par l'interleukine-6. La CRP joue un rôle important dans l'immunité innée par ses propriétés d'opsonisation, d'activation du complément et de liaison aux récepteurs des immunoglobulines (64). L'élévation de la CRP n'est pas spécifique d'une infection et peut survenir dans toutes les situations d'inflammation (cancer, traumatisme, brûlure, rhumatismes inflammatoires...). La CRP est utilisée de manière courante comme outil pour le diagnostic d'infection bactérienne avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 67% dans la population générale (65).

Il n'y a pas de consensus sur la meilleure valeur seuil de CRP prédictive d'infection. Plusieurs seuils compris entre 50 et 100 mg/L ont été rapportés dans différentes études (66) (67).

Des taux de CRP inférieurs à 5 mg/l peuvent être mesurés grâce à une technique dite « ultrasensible ». Des études (68) ont retrouvé une corrélation entre un taux de CRP ultrasensible supérieur à 3 mg/l et le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire (RR=1,79 ; IC95% 1,27-2,51 ; p<0,001). Dans le travail de Ridker et al (69), la diminution de la concentration de la CRP ultrasensible au-dessous de 2 mg par litre sous l'influence d'un traitement par statine à dose élevée était corrélée à une diminution de la fréquence des infarctus du myocarde et des morts d'origine coronaire. En 2010, l'American College of Cardiology, recommandait le dosage de la CRP ultrasensible pour évaluer le risque cardiovasculaire chez les hommes de moins de 50 ans et les femmes de moins de 60 ans asymptomatiques (70).

### II.6.2.2. CRP et cirrhose.

#### *Valeur diagnostique.*

Bien que son origine soit essentiellement hépatique, la synthèse de la CRP est conservée au cours de la cirrhose (71).

Dans l'étude Papp et al (72), une valeur seuil de CRP > 10 mg/l pour le diagnostic d'infection était associée à une sensibilité de 84%, une spécificité de 91% et une aire sous la courbe ROC (AUROC) de 0,93. La précision diagnostique de la CRP semble néanmoins décroître avec la gravité de la cirrhose. Sa sensibilité diagnostique passe de 96% dans le sous-groupe de patients classés Child-Pugh A à 85% chez les patients B/C dans l'étude de Papp et al. De même, en comparant les patients sans ou avec ascite, la spécificité de la CRP décroît de 94% à 84% et sa sensibilité de 89% à 83% (72). Dans l'étude de Cervoni et al, 62,5% des patients présentaient une CRP > 10 mg/l en l'absence d'infection, de SRIS ou d'hépatite alcoolique aiguë (73). Une autre limitation de la CRP est liée à une élévation de son taux plasmatique significativement moins importante chez le patient cirrhotique par rapport au patient sans hépatopathie dans un contexte d'infection bactérienne (74). Jusqu'à 14,8% des patients avec une infection bactérienne gardent une CRP inférieure 10 mg/l (73).

#### *Valeur pronostique.*

Dans le travail de Papp et al (72), la CRP présentait un intérêt pronostique sur la survenue d'une infection à court terme. En effet, au cours du suivi de douze mois des 205 patients non infectés, un taux de CRP initial  $\geq 10$  mg/l était associé à un risque significativement plus élevé d'infection en analyse univariée (OR: 3.78, 95% CI: 1.21–11.83). En analyse multivariée, la CRP et l'âge étaient des facteurs prédictifs indépendants d'infection dans les trois mois.

Cervoni et al (73), ont étudié de manière prospective l'impact de la CRP sur la survie de 148 patients atteints de cirrhose grave (Child-Pugh  $\geq$  B8) hospitalisés. Ils ont montré que la CRP avait une valeur pronostique significative, indépendamment du score de Meld. La CRP était un facteur de risque indépendant de mortalité à 6 mois, particulièrement dans le sous-groupe de patients où sa valeur restait supérieure à 29 mg/l pendant les quinze premiers jours d'hospitalisation malgré le contrôle d'éventuelles infections bactériennes. Les performances du taux basal de CRP pour la prédiction du décès à 6 mois n'étaient pas statistiquement différentes de celles du score Meld basal (AUROC 0,63 versus 0,67,  $p > 0,05$ ). Les auteurs ont mis au point un score tenant compte du Meld, de l'existence de comorbidités et de l'évolution de la CRP au cours des quinze premiers jours. Il permettait de prédire la mortalité à 6 mois avec AUROC de 0,80, ce qui était significativement supérieur au score de Meld seul ( $p = 0,0014$ ) ou à la CRP seule ( $p < 0,001$ ).

### II.6.3. La procalcitonine.

#### II.6.3.1. Données générales en dehors de la cirrhose.

La procalcitonine (PCT) est le précurseur de la calcitonine produite par les cellules C de la thyroïde. Les taux de PCT sont très faibles chez les volontaires sains ( $< 0,1$  ng/ml). En cas d'infection, on observe une synthèse de PCT extrathyroïdienne, notamment hépatique, dont le mécanisme est mal connu (75).

Quel que soit le facteur déclenchant, la libération de cytokines pro-inflammatoires induit une augmentation de la synthèse de la PCT. Ainsi, une élévation de la PCT peut être observée dans de nombreuses situations inflammatoires en l'absence d'infection (traumatismes, chirurgie, brûlures...) (76)(77). Cependant les taux de PCT s'élèvent de manière plus importante en cas d'infection bactérienne (78).

Une méta-analyse récente (79) a étudié les performances de la PCT pour le diagnostic d'infection avec une sensibilité de 77%, une spécificité de 79% et une AUROC de 85%. Dans une autre méta-analyse, la PCT présentait une meilleure précision diagnostique que la CRP pour distinguer infection d'inflammation d'autre cause ou infection virale d'infection bactérienne (65).

#### II.6.3.2. Procalcitonine et cirrhose.

La synthèse de procalcitonine est conservée au cours de la cirrhose avec des taux significativement plus élevés chez les malades infectés. Les performances de la procalcitonine pour le diagnostic d'infection ont fait l'objet de plusieurs études. Dans le travail de Li et al (80), une valeur seuil de 0,49 ng/ml était associée à une AUROC de 0,89 (IC95% : 0,77-0,92). Il n'y avait pas de différence significative avec les performances diagnostiques de la CRP. En comparaison avec la CRP seule, l'association de la CRP et de la PCT permet d'augmenter la sensibilité et la valeur prédictive négative respectivement de 10% et de 5% pour le diagnostic d'infection (72).

La valeur pronostique de la PCT n'est pas bien établie chez le patient cirrhotique et nécessite des études complémentaires. Une étude récente portant sur 64 patients hospitalisés pour décompensation de cirrhose a retrouvé des valeurs de PCT significativement plus élevées chez les patients décédés dans les 9 jours suivant l'admission à l'hôpital mais il ne s'agissait que d'une analyse univariée (81). Dans le travail de Cervoni et al (73), la procalcitonine n'était pas un facteur associé à la mortalité à 6 mois.

II.7. Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1), un nouveau marqueur inflammatoire.

#### II.7.1. TREM-1 : structure.

Les Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM) sont des récepteurs de l'immunité innée appartenant à la superfamille des immunoglobulines. TREM-1, découvert en 2000 par Bouchon et al (82) est une glycoprotéine exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Le ligand de TREM-1 n'est pas connu (83).

#### II.7.2. Voies de signalisation intracellulaires de TREM-1 et interaction avec les autres récepteurs de l'immunité innée.

L'activation de TREM-1 par son ligand entraîne la synthèse cytokines proinflammatoires et de chimiokines via la phosphorylation de la protéine transmembranaire DAP12 et l'activation en cascade de protéines kinases intracellulaires (84). L'activation de TREM-1 augmente également les capacités phagocytaires et de dégranulation des polynucléaires neutrophiles (85).

Il existe une synergie d'action entre TREM-1 et les récepteurs de l'immunité innée, en particulier les TLR (Toll like receptors) et les NLR (Nod like receptors) impliqués dans la reconnaissance de motifs antigéniques présents à la surface des pathogènes (86) (87).

L'activation du TLR2, notamment par les peptidoglycanes des bactéries à Gram + et les lipopeptides bactériens, renforce l'expression de TREM-1 (88).

TREM-1 module également l'activité du TLR4 dont le principal ligand est le lipopolysaccharide présent dans la paroi des BGN. Le blocage de l'expression de TREM-1 à la surface des monocytes inhibe partiellement les voies de signalisation

intracellulaire du TLR4 (89) . A l'inverse, l'activation de TREM-1 renforce la synthèse de cytokines induite par l'engagement du TLR4.

TREM-1 agit donc comme un amplificateur de la réponse inflammatoire initiée par les récepteurs de l'immunité innée (84). Des travaux suggèrent également une implication de TREM-1 dans la modulation de l'immunité adaptative (90).

### II.7.3. Forme soluble de TREM-1 : un nouveau marqueur inflammatoire ?

sTREM-1 est une protéine de 30 kDa issue du clivage et de la libération du domaine extracellulaire de TREM-1 lors d'une réaction inflammatoire (91). sTREM-1 agirait comme un leurre pour le ligand de TREM-1. Il aurait un rôle de rétrocontrôle, séquestrant le ligand de TREM-1 pour limiter l'activation du récepteur. Ceci permettrait d'éviter un emballement de la réponse inflammatoire (92).

#### II.7.3.1. Valeur diagnostique.

Dans une étude de Gibot et al (93) portant sur 148 patients hospitalisés en réanimation, la concentration de sTREM-1 dans le liquide bronchiolo-alvéolaire avait de meilleures performances que le CRP et la PCT pour le diagnostic de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (Odds ratio à 41,5 (IC95% : 20,9-77,6)). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres études (94) (95).

Dans un travail portant sur 76 patients admis en réanimation avec un SRIS, le taux sérique de sTREM-1 était un meilleur marqueur que la CRP et la PCT pour le diagnostic d'infection (sensibilité de 96%, spécificité de 89%, VPP de 94% et VPN de 93%) (96). Plus récemment, deux travaux portant respectivement sur 144 et 130 patients admis en réanimation ont abouti aux mêmes conclusions (97) (98).

L'AUROC de sTREM-1 dans l'étude de 2013 était à 0.978 (IC95% : 0.958–0.997) avec une valeur seuil discriminante à 64.4 pg/mL (98). Néanmoins, la valeur diagnostique de sTREM-1 dans l'infection reste controversée (99) (100)(101). Dans

un travail prospectif portant sur 300 malades admis en réanimation, Gibot retrouvait des performances diagnostiques décevantes pour sTREM-1 avec une AUROC de 0,73 contre 0,91 pour la PCT et 0,95 pour le marqueur de surface des polynucléaires neutrophiles CD64 (102).

Comme c'est le cas pour la CRP et la PCT, on observe des élévations des concentrations plasmatiques de sTREM-1 dans certaines pathologies inflammatoires non infectieuses (92) (103).

#### II.7.3.2. Valeur pronostique.

Dans une étude de Gibot et al, la concentration plasmatique de sTREM-1 mesurée à l'admission chez 63 patients infectés était significativement plus élevée chez les survivants par rapport aux non survivants (104) . Le taux de sTREM-1 au cours du suivi restait stable ou augmentait chez les non survivants alors qu'il avait tendance à baisser chez les survivants. En analyse multivariée, la concentration plasmatique initiale de sTREM-1 était un facteur prédictif indépendant de mortalité mais pas la CRP, ni la PCT. Un taux élevé de sTREM-1 à l'admission était protecteur avec un Odds ratio de 0.1 (IC95%, 0.1–0.8). Dans deux études portant respectivement sur 243 patients avec tuberculose pulmonaire et 226 patients atteints de pneumopathie aigue communautaire, un taux sanguin de sTREM-1 élevé était un facteur prédictif indépendant de mortalité (HR 3.39 (105)) (106). Cependant, deux autres publications n'ont pas retrouvé de lien entre le taux de sTREM-1 et le devenir des patients (107) (108).

sTREM-1 n'a pas été étudié dans la cirrhose.

## II.8. Objectifs de l'étude.

Les données concernant les marqueurs inflammatoires dans la cirrhose sont donc hétérogènes.

Dans ce contexte, notre objectif était d'évaluer, chez le patient cirrhotique décompensé, l'impact diagnostique et pronostique de trois marqueurs biologiques inflammatoires : la CRP, la procalcitonine et sTREM1.

## **III. Patients et méthode.**

### **III.1. Populations**

Plusieurs populations de patients ont été étudiées.

Pour l'étude principale, nous avons inclus de manière prospective les patients cirrhotiques hospitalisés de février 2013 à avril 2014 dans les unités d'hépatologie ou de soins intensifs digestifs du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille. La cirrhose était soit prouvée histologiquement, soit évidente sur les données cliniques, biologiques et d'imagerie.

Les critères d'exclusion étaient l'existence d'un carcinome hépatocellulaire en dehors des critères de Milan ou un cancer évolutif d'un autre organe.

Les patients ont reçu une information écrite et orale sur les objectifs et les modalités de l'étude. Ils ont signé un consentement.

Dans le cadre de l'évaluation de l'intérêt du marqueur sTREM1, nous avons utilisé du sérum de patients présentant une hépatite alcoolique (HAA) sévère, recueilli selon les règles des bonnes pratiques cliniques, et conservé dans une sérothèque. Ces échantillons avaient été prélevés de manière prospective à l'introduction de la corticothérapie puis après sept jours de traitement.

Nous avons également effectué un dosage de sTREM-1 parmi un groupe de témoins indemnes d'hépatopathie chronique ou d'infection. Il s'agissait de volontaires faisant partie du personnel du service des maladies de l'appareil digestif et de l'unité INSERM 995.

### III.2. Données recueillies.

Dans le cadre de l'étude principale, des données cliniques, biologiques et radiologiques étaient recueillies le jour de l'inclusion, puis au cours du suivi à quarante-huit heures, sept jours et un mois.

Les données cliniques comprenaient les renseignements démographiques, les informations concernant l'histoire de la cirrhose et les éléments relatifs à l'hospitalisation en cours. A chaque date, l'état hémodynamique, neurologique, rénal et respiratoire était noté. La survenue d'une complication de la cirrhose de type ascite, infection du liquide d'ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique ou syndrome hépato-rénal était également recherchée. Le recours à un traitement anti-infectieux, à des amines vasopressives, à une ventilation invasive ou à une épuration extra-rénale était précisé.

Les patients étaient considérés comme infectés si une antibiothérapie curative leur avait été prescrite. L'antibiothérapie pouvait être justifiée dans plusieurs situations : isolement d'une bactérie à une concentration significative en culture sur un prélèvement microbiologique, présence d'un foyer radiologique de pneumopathie infectieuse associée à un tableau clinique concordant, apparition d'une fièvre ou d'une hypothermie associée à une majoration du syndrome inflammatoire biologique ou à une instabilité hémodynamique sans germe retrouvé.

Le délai médian entre le début de l'antibiothérapie et le prélèvement était de 48 h.

Les données de survie ont été actualisées par la consultation du dossier médical informatisé du patient ou par contact téléphonique au cours de la dernière semaine d'avril 2014.

Les données paracliniques étaient les suivantes :

- Numération formule sanguine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, aspartate aminotransférase (ASAT), gamma glutamyl transférases (GGT), phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, taux de prothrombine (TP), INR (International Normalized Ratio), albumine.
- Prélèvements microbiologiques s'ils étaient réalisables : hémocultures périphériques et sur cathéters centraux, examen cyto bactériologique des urines, cytologie et culture du liquide d'ascite. Selon le contexte clinique d'autres prélèvements pouvaient être réalisés, par exemple : examen cyto bactériologique des crachats ou culture du liquide bronchiolo-alvéolaire.
- Radiographie pulmonaire.
- Marqueurs inflammatoires : CRP, PCT et sTREM-1.

A l'exception de sTREM-1, les prélèvements étaient traités au centre de biologie du CHRU de Lille. Pour le dosage de sTREM-1, un tube hépariné était prélevé à J0, J2, J7 et M1 puis acheminé au laboratoire de recherche. Le plasma était centrifugé dans les 24 heures pendant 10 minutes à 1500g puis les échantillons étaient congelés à -80°. L'analyse utilisait une technique ELISA sandwich (sTREM-1 ELISA Kit, IQProducts BV, the Netherlands, IQP-385). La qualité du kit de dosage a été validée sur une gamme étalon avec un coefficient de corrélation à 0,99. Afin d'évaluer la reproductibilité de la méthode, les dosages étaient réalisés en points dupliqués.

### III.3. Analyse statistique.

Les variables biologiques quantitatives ont été décrites selon leur médiane avec intervalle de confiance à 95%. La comparaison entre variables a fait appel aux tests paramétriques et non paramétriques, et notamment l'analyse de la variance avec un seuil de significativité à 5%.

La performance diagnostique des marqueurs biologiques d'infection a été évaluée par l'aire sous les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic curves) de chaque score, comparées par le test décrit par Zhou (109).

Les survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. En cas de patients perdus de vue, les données de survie ont été censurées à droite à la date des dernière nouvelles (patients considérés comme exclus vivants). Les patients transplantés ont été considérés comme exclus vivants à la date de la transplantation. L'analyse univariée a porté sur la survie grâce au modèle de Cox. La valeur pronostique de chaque variable a été déterminée de manière continue dans un modèle bivarié. Toutes les variables atteignant une valeur  $p < 0,10$  ont été incluses dans un modèle de Cox multivarié afin d'isoler les variables pronostiques indépendantes de survie. En cas de score composite comme les scores MELD ou de Child-Pugh, les grandeurs biologiques les composant n'ont pas été incluses dans le modèle multivarié afin d'éviter le risque de colinéarité.

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel NCSS 9 (2013).

## IV. Résultats.

### IV.1. Cohorte prospective (étude principale).

#### IV.1.1. Caractéristiques des patients.

##### ↳ **Données globales.**

110 patients ont été inclus de manière prospective. Les caractéristiques de cette population au jour de l'inclusion sont résumées dans le tableau 1. Il s'agissait principalement d'hommes (75%) dont l'âge médian était de 58,2 ans (55,1-59,9). La cirrhose était majoritairement d'origine éthylique (89%). Les patients présentaient à J0 une décompensation de type ascite dans 70% des cas, encéphalopathie hépatique dans 20,9% des cas et hémorragie digestive dans 29% des cas. 29 patients (26,3%) présentaient une hépatite alcoolique aiguë prouvée histologiquement. Le taux de prothrombine médian était à 46,5% (44,9-51,24) pour des valeurs médianes de bilirubinémie, d'albuminémie et de créatininémie respectivement à 103,3  $\mu\text{mol/l}$  (56-152), 28 g/l (26-30), 80  $\mu\text{mol/l}$  (71-89). La valeur médiane du score de Child-Pugh était 10 (9-11) et celle du score de Meld était de 20,6 (18,5-22,5). Il existait un syndrome inflammatoire modéré avec en médiane une CRP à 24 mg/l (17-28), une procalcitonine à 0,39 ng/ml (0,28-0,46) et des leucocytes normaux à  $7,62 \cdot 10^9/\text{ml}$  (6,07-8,99). La valeur médiane de sTREM-1 était à 103,06 pg/ml (73,33-128,28). La valeur médiane de sTREM-1 chez les témoins était significativement inférieure à celle des patients cirrhotiques (respectivement 24,85 pg/ml (11,8-64,3) contre 103,06 pg/ml (76,33-128,28) ;  $p < 0,0001$ ).

Une infection était présente à J0 chez 47 patients, soit 42,7% de la cohorte.

La survie médiane des patients à 2 mois était de 67,31 +/- 4,7% (Figure 1). La survie sans infection à 2 mois de la cohorte était de 56,5 +/- 4,9% (Figure 2).

	<b>Caractéristiques à l'inclusion (n=110 patients)</b>
<b>Age (ans)</b>	58,2 (55,1-59,9)
<b>Sexe masculin (%)</b>	75
<b>Cirrhose d'origine éthylique* (%)</b>	89
<b>Ascite clinique (%)</b>	70
<b>Encéphalopathie hépatique clinique (%)</b>	20,9
<b>Hépatite alcoolique aigue (%)</b>	26,3
<b>Hémorragie digestive (%)</b>	29
<b>Infection (%)</b>	42,7
<b>Créatininémie (µmol/l)</b>	80 (71-89)
<b>Taux de Prothrombine (%)</b>	46,5 (44,9-51,24)
<b>INR</b>	1,5 (1,4-1,7)
<b>Bilirubinémie totale (µmol/l)</b>	103,3 (56-152)
<b>Albuminémie (g/l)</b>	28 (26-30)
<b>TGO (UI/l)</b>	62 (54-74)
<b>Leucocytes (.10<sup>9</sup>/l)</b>	7,62 (6,07-8,99)
<b>Polynucléaires neutrophiles (.10<sup>9</sup>/l)</b>	5,4 (4,5-6,6)
<b>CRP (mg/l)</b>	24 (17-28)
<b>PCT (ng/ml)</b>	0,39 (0,28-0,46)
<b>s-TREM 1 (pg/ml)</b>	103,06 (76,33-128,28)
<b>Score de Child-Pugh</b>	10 (9-11)
<b>Score de Meld</b>	20,6 (18,5-22,5)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion.

\*autres causes de cirrhose : Hépatite chronique C (n=4), hépatite chronique C et alcool (n=2), hépatite chronique B et alcool (n= 1), cholangite sclérosante primitive (n=1), Stéatohépatite métabolique et alcool (n=2).

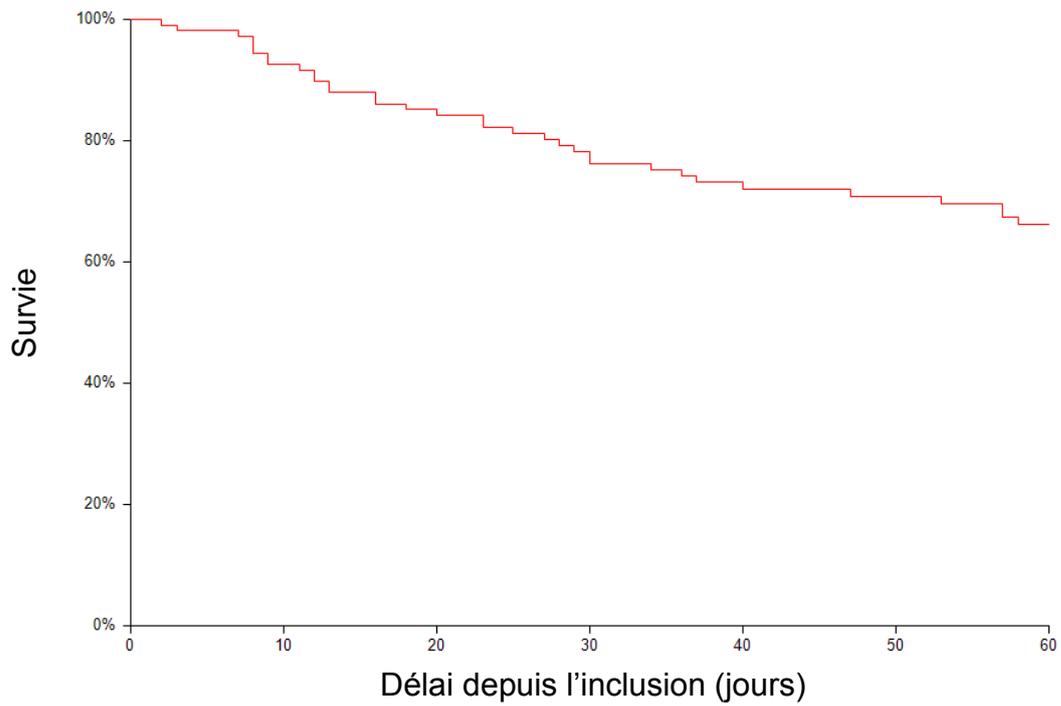


Figure 1 : Survie globale à deux mois de l'ensemble de la cohorte.  
Survie à deux mois = 67,41 +/- 4,7 %

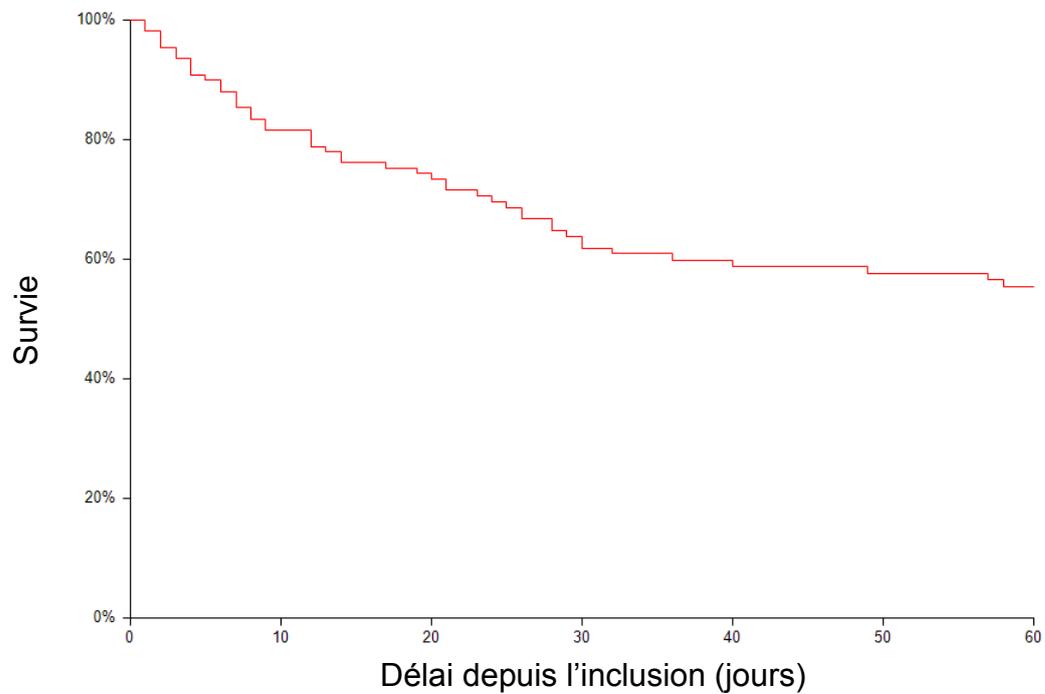


Figure 2 : Survie sans infection à 2 mois de l'ensemble de la cohorte.  
Survie sans infection à M2 = 56,5 +/- 4,9%

### ↳ Comparaison des patients infectés et non infectés

Les caractéristiques des patients à l'inclusion selon la présence ou non d'une infection sont figurées dans les tableaux 2 et 3. En comparaison aux non infectés, les patients infectés présentaient une altération significativement plus importante de leur fonction hépatocellulaire, comme en témoignent le TP (respectivement 55% et 39%,  $p=0,001$ ) et la bilirubinémie totale (respectivement 70 et 149  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,019$ ). La créatininémie médiane était également plus élevée dans le groupe des patients infectés (106  $\mu\text{mol/l}$  contre 71  $\mu\text{mol/l}$  chez les non infectés,  $p=0,018$ ). Ainsi, le score de Child-Pugh était significativement plus élevé chez les patients infectés (respectivement 11 et 9 ;  $p=0,008$ ), de même que le score de Meld (23,7 et 18,6 ;  $p=0,001$ ).

Comme attendu, les patients infectés présentaient un syndrome inflammatoire biologique significativement plus important que les patients non infectés, qu'il s'agisse des médianes de CRP (respectivement 33 et 19  $\text{mg/l}$ ,  $p=0,0001$ ), PCT (respectivement 0,96 et 0,25  $\text{ng/ml}$ ,  $p=0,000001$ ) ou de leucocytes (respectivement 9,97 et 6,61.10<sup>9</sup>/ $\text{ml}$ ,  $p=0,017$ ). La valeur médiane de sTREM-1 était également plus élevée chez les patients infectés (128,28 contre 87,48  $\text{pg/ml}$  chez les non infectés,  $p=0,046$ ). On notait plus de patients fébriles dans le groupe infectés (14,9% et 0%,  $p=0,006$ ) tandis que le nombre de patients hypothermes ne différait pas dans les deux groupes. La tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la saturation et le score de Glasgow ne différaient pas significativement dans les deux groupes (Tableau 3).

	Non infectés à J0 n=63	Infectés à J0 n=47	p
Age (ans)	58,15 (55,18-60,93)	58,48 (53,01-60,82)	0,896
Sexe masculin n (%)	48 (76,2)	34 (72,3)	0,65
Ascite clinique n (%)	45 (71,4)	32 (68,1)	0,7
Encéphalopathie hépatique clinique n (%)	9 (14,3)	33 (70,2)	<b>0,05</b>
Hémorragie digestive n (%)	28 (44,4)	4 (8,5)	<b>&lt;0,001</b>
Hépatite alcoolique aigue n (%)	16 (25,4)	13 (27,7)	0,79
Taux de Prothrombine (%)	55 (46-59)	39 (37-46)	<b>&lt;0,001</b>
INR	1,4 (1,3-1,6)	1,8 (1,5-1,9)	<b>0,002</b>
Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	71 (62-80)	106 (71-150)	<b>0,018</b>
Bilirubinémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	70 (36-132)	149 (70-270)	<b>0,019</b>
Albuminémie (g/l)	27 (25-30)	28 (25-32)	0,347
ASAT (UI/l)	56,5 (48-74)	71(56-90)	0,218
Leucocytes ( $\cdot 10^9/l$ )	6,61 (5,65-8,05)	9,97 (6,95-12,36)	<b>0,017</b>
Polynucléaires neutrophiles ( $\cdot 10^9/l$ )	4,7 (3,9-6)	7,4 (4,6-10,8)	<b>0,025</b>
CRP (mg/l)	19 (11-24)	33 (27-47)	<b>0,0001</b>
PCT (ng/ml)	0,25 (0,19-0,35)	0,96 (0,46-1,76)	<b>0,000001</b>
sTREM-1 (pg/ml)	87,48 (57,66-116,09)	128,28 (78-201,09)	<b>0,046</b>
Score de Child-Pugh	9 (9-10)	11 (10-12)	<b>0,008</b>
Score de Meld	18,6 (13,7-21,7)	23,7 (20,3-29,1)	<b>&lt;0,001</b>

Tableau 2 : Comparaison des patients infectés et non infectés à J0.

	Non infectés à J0 n=63	Infectés à J0 n=47	P
Tension artérielle systolique (mmHg)	110 (110-117)	110 (102-120)	0,66
Tension artérielle diastolique (mmHg)	67 (60-70)	70 (60-70)	0,74
Fréquence cardiaque (batt/min)	86 (80-91)	84 (78-88)	0,39
Fréquence respiratoire (cycles/min)	14 (13-16)	15 (13-16)	0,24
Saturation (%)	97 (97-98)	97 (97-98)	0,75
Score de Glasgow	15 (15-15)	15 (15-15)	0,87
Température < 36° n (%)	0 (0)	3 (6,4)	0,15
Température > 38° n (%)	0 (0)	7 (14,9)	<b>0,006</b>
Amines vasoactives n (%)	2 (3,2)	4 (8,5)	0,43
Remplissage vasculaire n (%)	13 (22)	30 (63,8)	<b>&lt;0,0001</b>
SRIS n (%)	12 (19)	13 (27,7)	0,29

Tableau 3 : Comparaison des patients infectés et non infectés à J0.

Le taux de patients présentant les critères du SRIS n'était pas plus élevé chez les patients infectés en comparaison aux non infectés (respectivement 27,7% et 19%,  $p=0,29$ ). Les patients infectés bénéficiaient d'un remplissage vasculaire plus fréquemment que les malades non infectés (63,8% et 22%,  $p<0,0001$ ). En revanche l'utilisation d'amines vasoactives ne différait pas dans les deux groupes à J0 ( $p=0,29$ ).

Parmi les 63 patients non infectés à J0, 13 (20,6%) ont développés une infection au cours des deux mois suivant l'inclusion. Parmi ces 13 patients, 3 ont présenté deux épisodes infectieux, les dix autres ne se sont infectés qu'une fois. Parmi les 47 patients infectés à J0, 17 (36,17%) ont présenté une ou plusieurs autres infections

dans les deux mois suivant l'inclusion. Parmi ces 17 patients, 10 patients (21,28% des patients infectés à J0) se sont réinfectés une fois (total = 2 infections de J0 à M2), 6 patients (12,8%) ont développé deux infections supplémentaires (total = 3 infections de J0 à M2) et 1 patient (2,13%) a développé trois infections supplémentaires (total = 4 infections entre J0 et M2). Les sites infectieux sont résumés dans le tableau 4.

Sites d'infection	Infections à J0 (n=50)*	Réinfections dans les deux mois après première infection à J0 (n= 25)**	Infections dans les deux mois parmi les non infectés à J0 (n=16)***
<b>Bactériémie sans porte d'entrée</b>	10 (20%)	2 (8%)	2 (12,5%)
<b>Infection urinaire (cystite, pyélonéphrite ou prostatite)</b>	9 (18%)	1 (4%)	3 (18,75%)
<b>Pneumopathie</b>	8 (16%)	10 (40%)	3 (18,75%)
<b>Infection spontanée du liquide d'ascite</b>	8 (16%)	8 (32%)	2 (12,5%)
<b>Pas de cause retrouvée</b>	4 (8%)	2 (8%)	5 (31,25%)
<b>Colite à Clostridium Difficile</b>	3 (6%)	0	1 (6,25%)
<b>Spondylodiscite</b>	1 (2%)	0	0
<b>Endocardite</b>	1 (2%)	0	0
<b>Infection cutanée</b>	1 (2%)	0	0
<b>Pleurésie bactérienne</b>	1 (2%)	0	0
<b>Ostéite</b>	1 (2%)	0	0
<b>Pneumocystose</b>	1 (2%)	1 (4%)	0
<b>Péritonite secondaire</b>	1 (2%)	0	0
<b>Angiocholite</b>	1(2%)	0	0
<b>Infection de cathéter veineux central</b>	0	1 (4%)	0

Tableau 4 : Répartition des sites infectieux. \*Colonne n°1 : patients infectés à J0 (47 patients dont trois patients présentant deux infections simultanées, soit 50 sites infectieux) \*\*Colonne n°2 : patients infectés à J0 s'étant réinfecté aux cours des deux mois de suivi (17 patients dont un patient ayant présenté trois nouvelles infections et six patients ayant présenté deux nouvelles infections, soit 25 sites infectieux)\*\*\*Colonne n°3 : patients non infectés à J0 ayant présenté une infection dans les deux mois (13 patients dont trois patients s'étant infectés deux fois, soit 16 sites infectieux).

Parmi les types d'infections observées à J0, les bactériémies sans porte d'entrée étaient les plus fréquentes (20%), suivies des infections urinaires (18%), des infections spontanées du liquide d'ascite (16%) et des pneumopathies (16%).

Pour l'ensemble des infections au cours des deux mois de suivi, les germes isolés faisaient partie des bacilles à Gram négatif dans 55,8% des cas, des cocci à Gram positif dans 29,4% des cas et des germes anaérobies dans 11,7% des cas.

*Escherichia coli* était la bactérie la plus fréquemment retrouvée.

Dans le sous-groupe de patients infectés au moment du prélèvement à J0, nous avons comparé les valeurs des marqueurs inflammatoires en cas d'infections systémiques (bactériémies, pneumopathies, pyélonéphrites, endocardites, angiocholites, péritonite secondaire, infections spontanées du liquide d'ascite) par rapport aux infections locorégionales (cystites, infections cutanées).

	Infections localisées à J0 n=12	Infections systémiques à J0 n=38	p
<b>Leucocytes (.10<sup>9</sup>/l)</b>	10,97	8,05	0,59
<b>Polynucléaires neutrophiles (.10<sup>9</sup>/l)</b>	8,35	5,9	0,58
<b>CRP (mg/l)</b>	35	33	0,29
<b>PCT (ng/ml)</b>	0,5	1,27	<b>0,05</b>
<b>sTREM-1 (pg/ml)</b>	201,1	106,8	0,62

Tableau 5 : Valeurs des marqueurs inflammatoires chez les patients infectés à J0 selon le caractère localisé ou généralisé de l'infection.(n=50 sites infectieux pour 47 patients)

Il n'y avait pas de différence significative entre infections systémiques et infections localisées pour les taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de CRP et de

sTREM-1 (Tableau 5). En revanche, la valeur de procalcitonine était significativement plus élevée en cas d'infection systémique (1,27 ng/ml contre 0,5 ng/ml,  $p=0,05$ ).

Survie globale des patients infectés et non infectés à J0 :

La survie globale à 2 mois des patients infectés à J0 était significativement inférieure à celle des patients non infectés à l'inclusion (respectivement 50,3 +/- 7,6% et 79,1 +/- 5,4%,  $p=0,004$ ). Les courbes de survie sont présentées sur la figure 3.

Survie sans infection des patients infectés et non infectés à J0 :

La survie sans infection à 2 mois était de 68,2 +/- 6% chez les malades non infectés à J0 contre 38,9 +/- 7,3% chez les malades infectés à J0 ( $p=0,007$  ; Figure 4). Ce résultat indique que les patients infectés à J0 sont à haut risque de décéder ou de présenter une nouvelle infection dans les deux mois qui suivent.

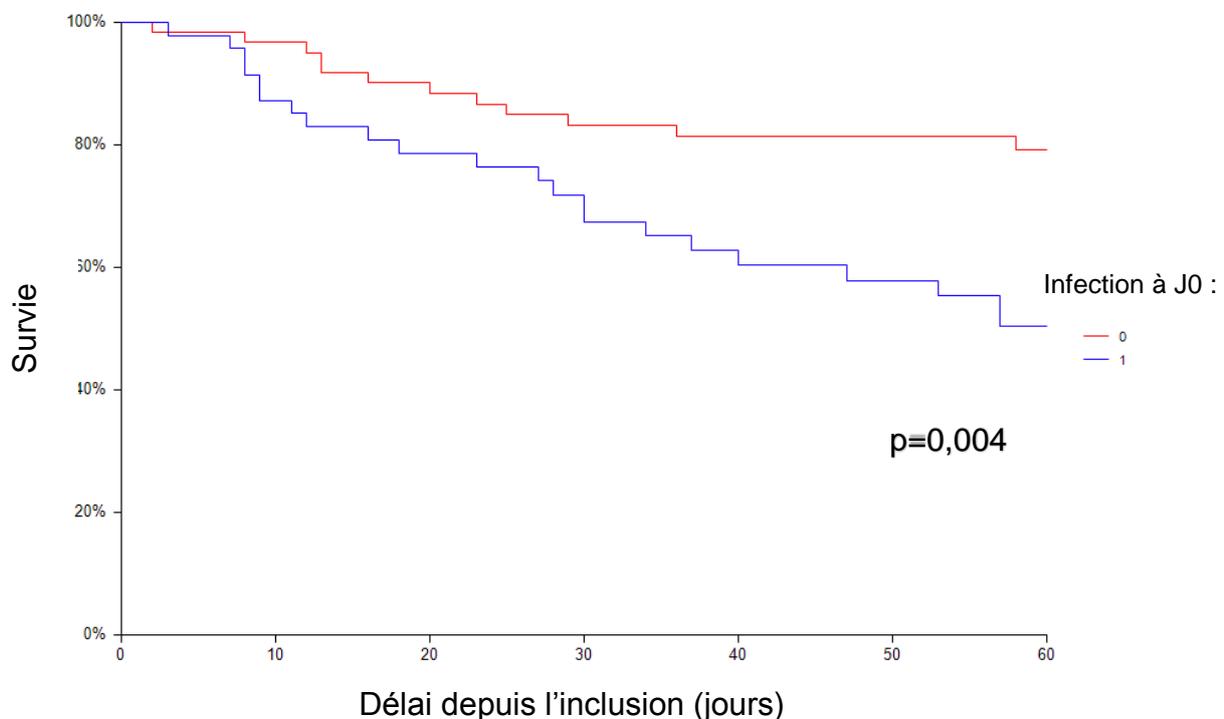


Figure 3 : Survies globales à 2 mois des patients infectés à J0 (courbe bleue) et non infectés à J0 (courbe rouge).

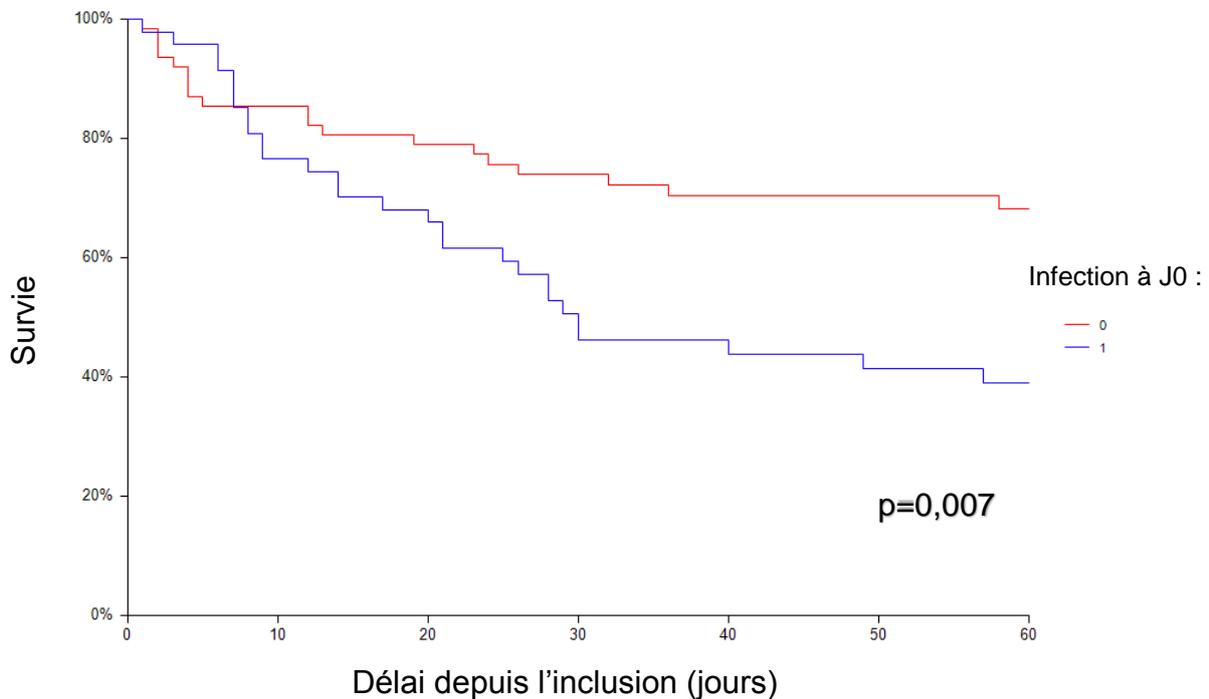


Figure 4 : Survies sans infection à 2 mois des malades infectés (courbe bleue) et non infectés (courbe rouge) à J0.

#### IV.1.2. Valeur pronostique des marqueurs inflammatoires.

##### IV.1.2.1. Facteurs associés à la survie globale à 2 mois.

#### ↳ Analyse univariée.

A J0, les variables associées de manière significative à la survie à 2 mois en analyse univariée étaient : la présence d'une infection (RR=2,7 (1,34-5,46) ; p=0,006), l'encéphalopathie hépatique clinique (RR=3,11 (1,55-6,22) ; p=0,001), le taux de prothrombine (RR=0,95 (0,93-0,98) ; p<0,0001), la créatininémie (RR=1 (1-1) ; p=0,002) ; la bilirubinémie (RR=1,003 (1,002-1,005) ; p<0,0001), le taux de leucocytes (RR=1,04 (1-1,07) ; p=0,05), le taux de polynucléaires neutrophiles (RR=1,04 (1-1,09) ; p=0,04), le score Meld (RR=1,1 (1,06-1,14) ; p<0,0001), le score

de Child-Pugh (RR=1,34 (1,13-1,59) ; p=0,0007) et le taux de sTREM-1 (RR=1 (1-1) ; p=0,006). La CRP et la PCT à J0 n'étaient pas associées à la survie globale en analyse univariée. Les résultats figurent dans le tableau 6.

Variables à J0	Risque relatif	P
Age	1,02 (0,99-1,05)	0,21
Sexe	1,1 (0,51-2,35)	0,81
Infection	2,7 (1,34-5,46)	<b>0,006</b>
Ascite clinique	1,37 (0,64-2,95)	0,41
Encéphalopathie hépatique clinique	3,11 (1,55-6,22)	<b>0,001</b>
Hépatite alcoolique aigue	1,28 (0,61-2,68)	0,51
Hémorragie digestive	0,73 (0,33-1,62)	0,44
TP	0,95 (0,93-0,98)	<b>&lt;0,0001</b>
Créatininémie	1 (1-1)	<b>0,002</b>
Bilirubinémie	1,003 (1,002-1,005)	<b>&lt;0,0001</b>
Albuminémie	1 (0,95-1,06)	0,91
ASAT	1 (0,99-1,01)	0,26
Leucocytes	1,04 (1-1,07)	<b>0,05</b>
Polynucléaires neutrophiles	1,04 (1-1,09)	<b>0,04</b>
Score de Meld	1,1 (1,06-1,14)	<b>&lt;0,0001</b>
Score de Child-Pugh	1,34 (1,13-1,59)	<b>0,0007</b>
CRP	1,006 (0,99-1,02)	0,22
PCT	0,997 (0,936-1,06)	0,92
sTREM-1	1 (1-1)	<b>0,006</b>

Tableau 6 : Variables associées à la survie globale à 2 mois en analyse univariée.

#### ↳ Analyse multivariée.

Les variables associées à la survie à 2 mois en analyse univariée avec un p<0,10 ont été étudiées en analyse multivariée. L'encéphalopathie hépatique, le TP, la

bilirubinémie et la créatininémie n'ont pas été inclus dans l'analyse car ce sont des composantes du score Child-Pugh et/ou du score Meld. Le taux de polynucléaires neutrophiles n'a pas non plus été étudié car c'est une sous-partie du taux de leucocytes. Le tableau 7 présente les résultats.

Variables à J0	Risque relatif	P
Infection	1,48 (0,53-4,07)	0,45
Leucocytes	0,99 (0,93-1,05)	0,75
<b>Score de Meld</b>	1,09 (1,03-1,16)	<b>0,002</b>
Score de Child-Pugh	1,03 (0,79-1,34)	0,80
sTREM-1	0,99 (0,99-1)	0,87

Tableau 7 : Variables associées à la survie globale à 2 mois en analyse multivariée.

La seule variable associée de manière indépendante à la survie globale à 2 mois en analyse multivariée était le score de Meld (RR=1,09 (1,03-1,16) ; p=0,002).

#### IV.1.2.2. Facteurs associés à la survie sans infection à 2 mois.

##### ↳ Analyse univariée.

Pour un seuil de significativité à 0,10, les facteurs à l'inclusion associés à la survie sans infection à deux mois étaient l'âge (RR=1,02 (0,99-1,05) ; p=0,10), l'encéphalopathie hépatique clinique (RR=2,63 (1,43-4,83) ; p=0,002), l'infection (RR=2,2 (1,23-3,95) ; p=0,08), l'HAA (RR=2,06 (1,14-3,75) ; p=0,02), le taux de prothrombine (RR=0,96 (0,94-0,98) ; p=0,0001), la bilirubinémie (RR=1,003 (1,002-1,004) ; p<0,0001), la créatininémie (RR=1,003 (1,001-1,004) ; p=0,0001), les ASAT (RR=1 (0,99-1,01) ; p=0,09), les leucocytes (RR=1,03 (0,99-1,06) ; p=0,06), les polynucléaires neutrophiles (RR=1,04 (1-1,07) ; p=0,03), le score de Meld (RR=1,09 (1,06-1,13) ; p<0,0001), le score de Child-Pugh (RR=1,36 (1,18-1,58) ; p<0,0001).

Variables à J0	Risque relatif	P
Sexe	0,97 (0,5-1,86)	0,92
Age	1,02 (0,96-1,05)	<b>0,10</b>
Ascite clinique	1,66 (0,84-3,26)	0,14
Encéphalopathie hépatique clinique	2,63 (1,43-4,83)	<b>0,002</b>
Infection	2,2 (1,23-3,95)	<b>0,008</b>
Hépatite alcoolique aigue	2,06 (1,14-3,75)	<b>0,02</b>
Hémorragie digestive	0,61 (0,3-1,22)	0,16
TP	0,96 (0,94-0,98)	<b>0,0001</b>
Bilirubinémie	1,003 (1,002-1,004)	<b>&lt;0,0001</b>
Créatininémie	1,001 (1,001-1,004)	<b>0,0001</b>
Albuminémie	0,99 (0,94-1,04)	0,7
ASAT	1 (0,99-1,01)	<b>0,09</b>
Leucocytes	1,03 (0,99-1,06)	<b>0,06</b>
Polynucléaires neutrophiles	1,04 (1-1,07)	<b>0,03</b>
Score de Meld	1,09 (1,06-1,13)	<b>&lt;0,0001</b>
Score de Child-Pugh	1,36 (1,18-1,58)	<b>&lt;0,0001</b>
CRP	1,01 (0,99-1,01)	0,11
PCT	1,02 (0,98-1,06)	0,39
sTREM-1	1 (0,99-1)	0,28

Tableau 8 : Variables associées à la survie sans infection à 2 mois en analyse univariée.

La CRP, la PCT et sTREM-1 n'étaient pas associées de manière significative à la survie sans infection à M2 ( $p > 0,10$ ). Les résultats figurent dans le tableau 8.

### ↳ Analyse multivariée.

L'âge, la présence d'une hépatite alcoolique aigue, le taux de TGO, le taux de leucocytes, le score de Meld et le score de Child-Pugh ont été inclus dans l'analyse multivariée. Les autres variables significativement associées à la survie sans infection dans l'analyse univariée n'ont pas été prises en compte car elles composent les scores de Child-Pugh et/ou de Meld. Il en est de même pour le taux de polynucléaires neutrophiles qui est une sous-partie du taux de leucocytes. Les résultats de l'analyse multivariée figurent dans le tableau 9.

Variable à J0	Risque relatif	P
<b>Age</b>	1,04 (1,002-1,07)	<b>0,036</b>
<b>Infection</b>	1,16 (0,55-2,48)	0,693
<b>Hépatite alcoolique aigue</b>	1,49 (0,64-3,53)	0,355
<b>TGO</b>	1,001 (0,99-1,01)	0,755
<b>Leucocytes</b>	0,99 (0,95-1,05)	0,967
<b>Score de Child-Pugh</b>	1,14 (0,91-1,43)	0,265
<b>Score de Meld</b>	1,07 (1,02-1,13)	<b>0,005</b>

Tableau 9 : Facteurs associés à la survie sans infection à 2 mois en analyse multivariée.

Le score de Meld (RR=1,07 (1,02-1,13) ; p=0,005) et l'âge (RR=1,04 (1,002-1,07) ; p=0,036) étaient significativement associés à la survie sans infection en analyse multivariée.

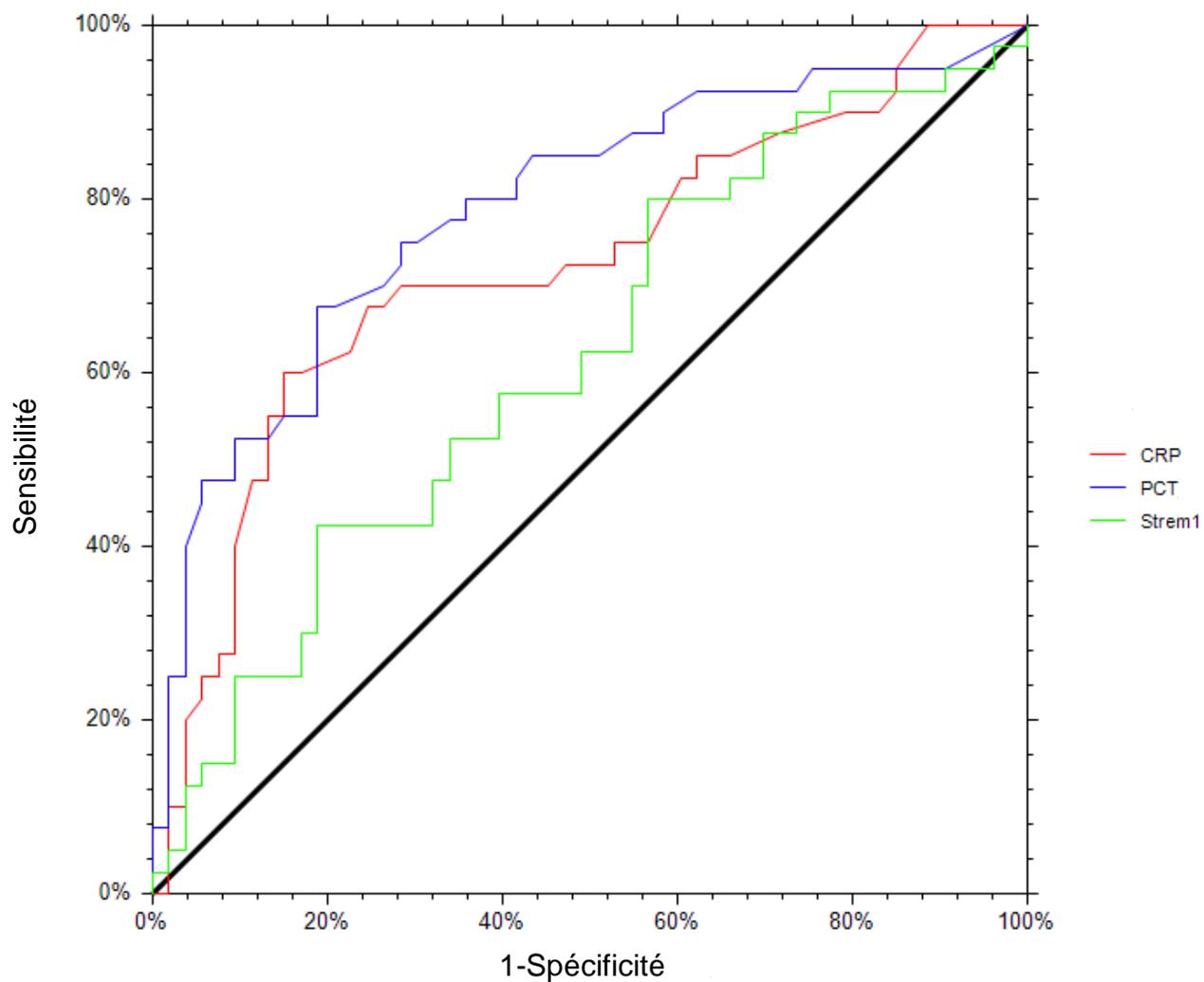


Figure 5 : Courbes ROC de la CRP (AUROC=0,719), la PCT (AUROC=0,784) et de sTREM-1 (AUROC=0,616) pour le diagnostic d'infection.

#### IV.1.3. Performances diagnostiques des marqueurs inflammatoires.

Nous avons étudié la valeur des marqueurs biologiques d'inflammation pour le diagnostic d'infection chez les patients cirrhotiques. Les courbes ROC de la CRP, la PCT et de sTREM-1 sont présentées sur la figure 5. Les AUROC de la CRP, de la PCT et de sTREM-1 étaient respectivement de 0,72 ; 0,78 et 0,62. Ces résultats suggèrent que le CRP et la PCT sont des marqueurs utiles au diagnostic d'infection, alors que sTREM-1 a une valeur diagnostique faible.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison des AUROC de la CRP et de sTREM-1 ( $p=0,14$ ). Il en était de même pour la comparaison des AUROC de la CRP et de la PCT ( $p=0,20$ ). En revanche les performances diagnostiques de la PCT étaient significativement meilleures que celles de sTREM-1 ( $p=0,013$ ).

#### IV.2. Cohorte de patients avec HAA.

##### IV.2.1. Caractéristiques des patients.

Nous avons étudié les valeurs pronostiques et diagnostiques de sTREM-1 et de la CRP sur le sérum de 40 patients hospitalisés dans notre service entre mars 2009 et août 2013 pour hépatite alcoolique aigue sévère. Le dosage de sTREM-1 a été réalisé sur les échantillons sanguins prélevés à J0 et à J7 de la corticothérapie et conservés dans notre laboratoire de recherche. Nous disposions déjà des valeurs de la CRP qui avait été dosée de manière prospective lors de l'hospitalisation des patients.

Le tableau 10 présente les caractéristiques de ces patients à J0 de la corticothérapie. Il s'agissait majoritairement d'hommes avec un âge médian de 50,35 ans (44,14-54,14). Ils présentaient une cirrhose décompensée avec un score de

Meld médian à 23,5 (21,8-28,2). A J0 de la corticothérapie, les patients n'étaient pas infectés et présentaient une CRP médiane à 25 mg/l (22-34) pour un taux de sTREM-1 médian à 48,56 pg/ml (30,12-72,46).

Une corticorésistance, définie par un score de Lille à J7 supérieur à 0,45, était observée chez 12 patients (30%). 15 patients (37,5%) se sont infectés dans les deux mois suivant l'introduction de la corticothérapie. 15 patients (37,5%) avaient été traités pour une infection dans les deux mois ayant précédé l'introduction de la corticothérapie dont ils étaient considérés comme guéris à J0.

Caractéristiques	Patients à J0 de la corticothérapie (n=40)
Age (ans)	50,35 (44,14-54,14)
Sexe masculin (%)	57,5
Ascite clinique (%)	60
Encéphalopathie hépatique clinique (%)	22,5
Taux de Prothrombine (%)	39 (35-44)
INR	1,7 (1,5-1,9)
Créatininémie (mg/l)	8 (7-10)
Albuminémie (g/l)	26 (24-27)
Bilirubinémie (mg/l)	195 (138-279)
sTREM-1 (pg/ml)	48,56 (30,12-72,46)
CRP (mg/l)	25 (22-34)
Meld	23,5 (21,8-28,2)

Tableau 10 : Caractéristiques des patients hospitalisés pour hépatite alcoolique aigüe sévère à J0 de la corticothérapie.

#### IV.2.2. Marqueurs inflammatoires et survie sans infection.

*CRP à J0 et survie sans infection à 2 mois de l'introduction de la corticothérapie.*

Les valeurs médianes de CRP à J0 n'étaient pas significativement différentes entre les patients ayant développé une infection après l'introduction des corticoïdes et les patients n'ayant pas présenté d'infection (respectivement 25 mg/l et 27 mg/l,  $p=0,75$ ).

La survie sans infection deux mois après l'introduction de la corticothérapie n'était pas différentes entre les patients ayant une CRP inférieure ou supérieure à 25 mg/l à l'introduction du traitement (respectivement 55,6+/-11,7% et 47,5+/-12,9%,  $p=0,77$ ). Les courbes de survie sont présentées sur la figure 6.

*sTREM-1 à J0 et survie sans infection à 2 mois.*

Les valeurs de sTREM-1 à J0 n'étaient pas différentes entre les malades ayant présenté une infection après l'introduction des corticoïdes et ceux n'ayant pas présenté d'infection (respectivement 45,46 pg/ml et 48,56 pg/ml,  $p=0,56$ ).

La survie sans infection 2 mois après l'introduction des corticoïdes n'était pas significativement différentes entre les patients ayant un taux de sTREM-1 inférieur ou supérieur à 48,56 pg/ml à J0 du traitement (respectivement 64+/-10,9% et 42,5+/-11,4%,  $p=0,34$ ). Les courbes de survie sont présentées sur la figure 7.

#### IV.2.3. Marqueurs inflammatoires et réponse à la corticothérapie.

Le taux de CRP à l'introduction de la corticothérapie n'était pas statistiquement différent entre les patients corticosensibles et les patients corticorésistants (respectivement 30,5 mg/l et 22 mg/l,  $p=0,26$ ).

Les patients corticosensibles avaient un taux de sTREM-1 à 51,87 pg/ml à J0 contre 31,11 pg/ml chez les patients corticorésistants. La différence n'était pas significative ( $p=0,26$ ).

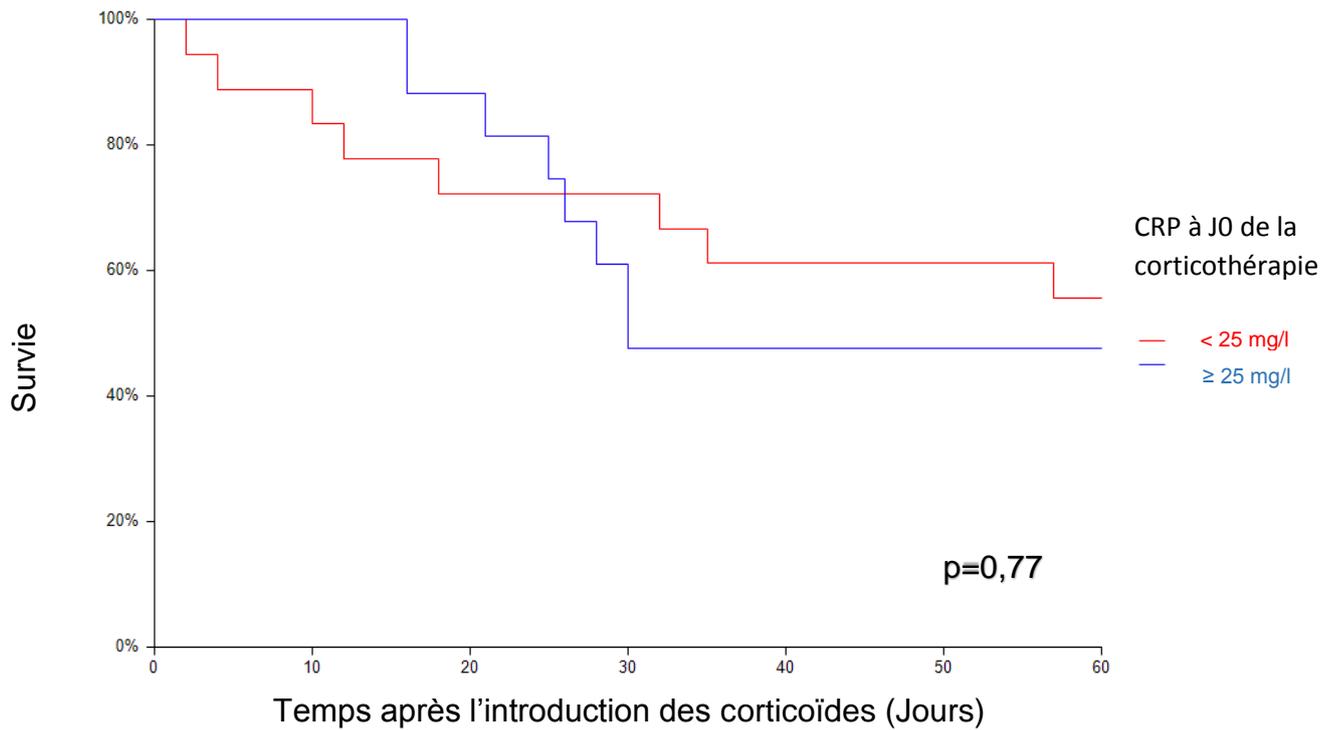


Figure 6 : Survie sans infection des patients avec HAA dans les deux mois suivant l'introduction de la corticothérapie selon le taux de CRP à J0 du traitement.

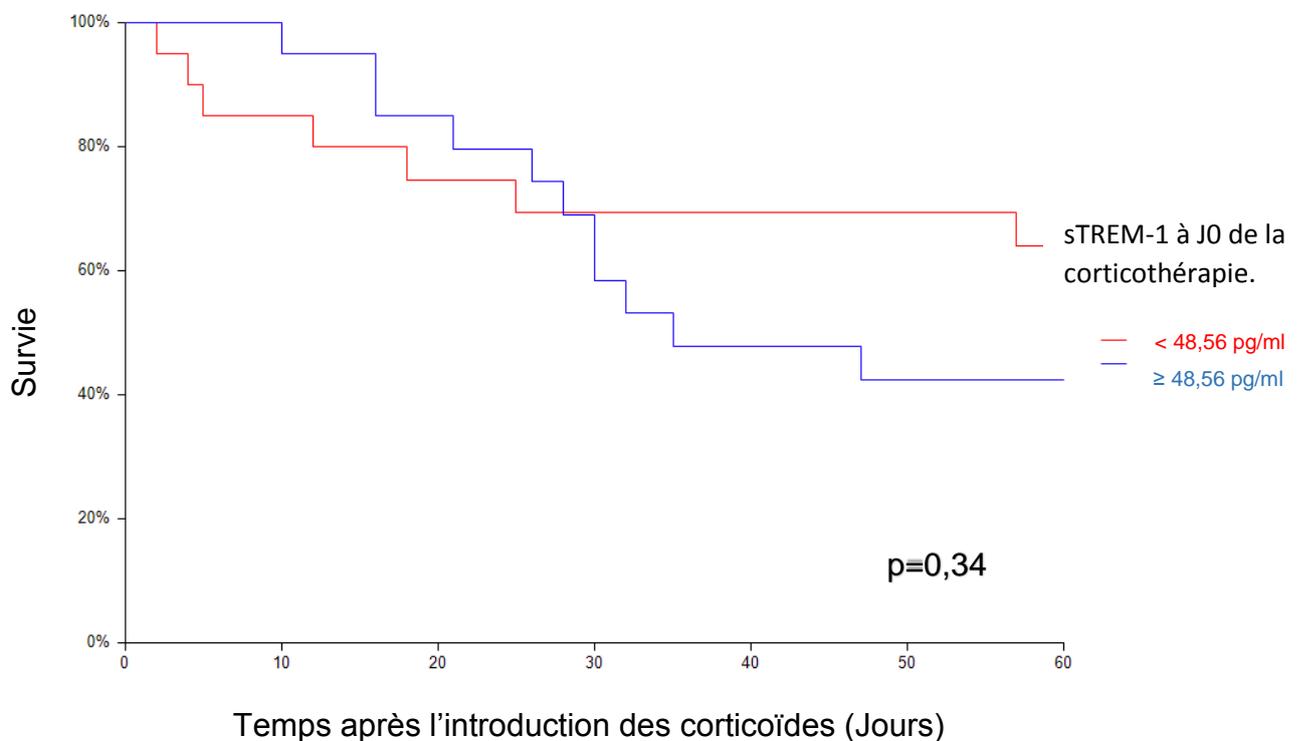


Figure 7 : Survie sans infection des patients avec HAA dans les deux mois suivant l'introduction de la corticothérapie selon la valeur de sTREM-1 à J0 du traitement.

## V. Discussion

Cette étude prospective permet en premier lieu de confirmer la gravité de l'infection chez le patient cirrhotique décompensé. En effet, la survie à deux mois était de 79% chez les patients non infectés à l'inclusion contre 50,3% pour les patients infectés ( $p=0,004$ ). La survie sans infection à deux mois était également inférieure dans le groupe des patients infectés à l'inclusion par rapport aux non infectés (respectivement 38,9% et 68,2%,  $p=0,007$ ). L'infection augmente donc non seulement la mortalité mais également le risque de nouvelle infection après un premier épisode septique. Ainsi, parmi les patients non infectés à J0, 20,6% se sont infectés au cours des deux mois suivants alors que le taux de réinfection s'élevait à 36,17% chez les patients infectés à J0. Les patients infectés à l'inclusion ont présenté au cours des deux premiers mois un total de 2,3 ou 4 infections dans respectivement 21,28%, 12,8% et 2,13% des cas.

L'identification précoce de l'infection est donc essentielle pour améliorer la survie des patients. Dans notre étude, les données cliniques étaient peu discriminantes. La fièvre était plus fréquente chez les malades infectés mais elle n'était retrouvée que chez 14,9% d'entre eux. Les paramètres hémodynamiques ne différaient pas entre infectés et non infectés. Le SRIS n'était pas plus fréquent en cas d'infection (27,7% contre 19%,  $p=0,29$ ). Ces résultats diffèrent de ceux de Cazzaniga et al (62) où le SRIS était corrélé à la présence d'une infection bactérienne ( $p=0,02$ ). Dans l'étude de Thabut et al (63), une infection était présente chez 56% des patients présentant un SRIS contre 24% des patients dans le groupe sans SRIS ( $p=0,03$ ). Le taux de SRIS chez nos patients infectés a pu être sous-estimé en raison du délai moyen de deux jours entre l'inclusion et le début de l'infection. Néanmoins, dans les études de

Thabut et Cazzaniga, parmi les malades présentant un SRIS, la proportion de patients non infectés était respectivement de 44% et 85%, témoignant de la faible spécificité de ce marqueur.

Nous n'avons pas pu étudier le score de SOFA car la  $paO_2$  n'était disponible que pour un petit nombre de patients.

Les marqueurs biologiques inflammatoires étaient également décevants pour le diagnostic d'infection dans notre cohorte. Les valeurs de la CRP, de la PCT et de sTREM-1 étaient significativement plus élevées chez les patients infectés mais leurs performances diagnostiques étaient faibles avec des AUROC respectives de 0,72 ; 0,78 et 0,62.

Dans l'étude de Papp et al (72), l'AUROC de la CRP était de 0,93 et le seuil de 10mg/l était très discriminant (sensibilité 84% et spécificité de 91%). Cette discordance s'explique par la gravité supérieure des patients non infectés inclus dans notre étude, dont le Meld médian était de 18.6 contre 12.6 chez Papp. Le corollaire était un taux de CRP basal chez les patients non infectés plus élevé dans notre étude à 19mg/l contre 2,7 dans l'étude de Papp.

Concernant la PCT, son AUROC était de 0,78 dans notre étude, ce qui était supérieur à l'AUROC de sTREM-1 ( $p=0,013$ ) mais pas statistiquement différent de celle de la CRP ( $p=0,14$ ). Les performances diagnostiques de la PCT étaient meilleures dans le travail de Papp (AUROC 0,84) avec les mêmes réserves que précédemment concernant la faible gravité des patients non infectés. Dans l'étude de Li (80), l'AUROC de la PCT était également meilleure à 0,89 mais nous n'avions pas d'informations sur les valeurs médianes du Child et du Meld à l'inclusion. Dans ce travail, on pouvait noter que le taux de PCT médian dans le groupe des patients

infectés était élevé à 7,9 ng/ml contre 0,96 ng/ml dans notre étude. Li et al avaient effectué des dosages précoces de CRP dès l'admission aux urgences et avant toute antibiothérapie, ce qui peut en partie expliquer les différences avec notre étude.

Avec une AUROC de 0,62, sTREM-1 était le plus mauvais marqueur d'infection chez nos patients. Les données de la littérature sont très controversées à ce sujet et portent essentiellement sur des malades non cirrhotiques. Si les premières études de Gibot étaient très prometteuses, d'autres travaux ont été moins concluants. Dans une publication du même auteur portant sur 300 patients admis en réanimation, les performances de sTREM-1 pour le diagnostic d'infection étaient inférieures à celles de la CRP avec une AUROC de 0,73 (102). Dans le cas particulier de l'infection dans la cirrhose, nous ne disposons d'aucune donnée sur sTREM-1. Néanmoins une équipe a récemment étudié l'expression de différents marqueurs de surface macrophagiques, dont TREM-1, sur des biopsies duodénales de patients cirrhotiques. Contrairement aux macrophages intestinaux des sujets sains, ceux des patients cirrhotiques présentaient phénotype activé CD14+, TREM1+. Au stade de cirrhose décompensée, ces macrophages étaient à l'origine de la synthèse de NO et de cytokines pro-inflammatoires. Ils augmentaient ainsi la perméabilité intestinale et pouvaient potentiellement favoriser la translocation bactérienne (110). Ces observations suggèrent que TREM-1 et sa forme soluble sont des marqueurs inflammatoires exprimés chez le patient cirrhotique même en l'absence d'infection patente du fait de la translocation bactérienne chronique. Nous avons d'ailleurs retrouvés des taux de sTREM-1 significativement plus élevés chez les patients cirrhotique, même non infectés, par rapport aux témoins (103,06 pg/ml contre 24,85 pg/ml ;  $p < 0,0001$ ).

Le diagnostic d'infection chez les patients cirrhotiques décompensés se heurte donc à des données cliniques et des marqueurs inflammatoires biologiques peu discriminants. La translocation bactérienne entraîne une inflammation chronique responsable d'une élévation de ces marqueurs inflammatoires même en l'absence d'infection patente. En outre l'endotoxémie chronique induit une « paralysie » du système immunitaire. Par exemple, dans l'étude de Testro et al (33), l'expression du TLR4 à la surface des monocytes de patients cirrhotiques Child-Pugh C non infectés était significativement réduite par rapport aux témoins. L'expression de TLR4 était restaurée par l'administration d'une antibioprophylaxie dirigée contre les bactéries à gram négatif. Cette dysfonction immune peut atténuer la réponse clinique et biologique à l'infection. Ceci souligne l'intérêt de bilans bactériologiques systématiques chez nos patients devant toute dégradation clinique ou biologique.

Sur le plan pronostique, les marqueurs biologiques inflammatoires étaient également décevants dans notre étude. En effet, en analyse multivariée la CRP, la PCT et sTREM-1 à l'inclusion n'étaient pas corrélés à la survie globale ni à la survie sans infection à 2 mois. Dans le sous-groupe des patients avec HAA, un taux de CRP  $\geq 25\text{mg/l}$  ou une valeur de sTREM-1  $\geq 48,56\text{ pg/ml}$  à l'introduction de la corticothérapie n'avaient pas d'impact sur la survie sans infection à 2 mois. La réponse à la corticothérapie n'était pas non plus influencée par les valeurs initiales de ces deux marqueurs.

Nous n'avons pas confirmé les résultats de Cervoni qui, sur une cohorte de 148 patients cirrhotiques sévères (Child $\geq$ B7) avait retrouvé une signification pronostique à la CRP indépendamment du score de Meld, particulièrement dans un sous-groupe de 32 malades chez lesquels sa valeur restait supérieure à  $29\text{mg/l}$  entre J0 et J15 (73). Ces divergences viennent probablement des différences entre les populations

de malades infectés qui avaient une fonction hépatocellulaire plus altérée dans notre cohorte. Nos deux études se rejoignent néanmoins sur l'identification du score de Meld comme associé au risque de décès à 2 mois dans notre travail (RR 1,09 (1,03-1,16),  $p=0,002$ ) et à 6 mois dans celui de Cervoni (RR 1,08 (1,03-1,12),  $p=0,0005$ ). Nous avons également montré que le score de Meld était associé de manière indépendante à la survie sans infection (RR 1,07 (1,02-1,13),  $p=0,005$ ), de même que l'âge (RR 1,04 (1,002-1,07),  $p=0,036$ ). La gravité de l'hépatopathie est donc le déterminant essentiel du risque d'infection et de décès chez les patients cirrhotiques décompensés. La question d'une antibioprophylaxie chez les patients cirrhotiques les plus graves peut donc se poser. Dans l'étude de Fernandez et al, l'antibioprophylaxie primaire par Noroxine chez des patients cirrhotiques graves (Child  $\geq$ B9 ou bilirubinémie  $> 30$  mg/l) avec un taux de protides  $<15$ g/l dans l'ascite et une fonction rénale altérée ou une hyponatrémie permettait d'améliorer la survie à trois mois (94% vs 62%), et de réduire le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite à un an (7% vs 61%) (111). Cependant, le traitement par Noroxine au long cours est un facteur de risque indépendant d'infections à bactéries multirésistantes (53). Des alternatives doivent donc être trouvées comme la Rifaximine dont l'utilisation dans l'encéphalopathie hépatique n'a pour l'instant pas été associée à l'apparition de résistances bactériennes et a montré son bénéfice dans la prévention de l'infection spontanée du liquide d'ascite (112) (113).

## **VI. Conclusion**

Notre étude confirme la gravité de l'infection dans l'histoire naturelle de la cirrhose décompensée. Après un premier épisode infectieux, les patients sont plus à risque de décès et de réinfection. Les données cliniques, notamment le SRIS et les paramètres hémodynamiques, sont peu discriminantes pour le diagnostic d'infection. De même, la CRP, la PCT et sTREM-1 ont de faibles performances diagnostiques. Ces résultats soulignent l'intérêt de bilans bactériologiques systématiques et réguliers chez les patients cirrhotiques graves. Enfin, les marqueurs inflammatoires biologiques ont un impact pronostique faible. La fonction hépatocellulaire est dans notre travail le seul facteur pronostique indépendant pour le risque de décès et d'infection à 2 mois. Une antibioprophylaxie chez les patients cirrhotiques graves, à fortiori après un premier épisode infectieux, est une piste pour permettre une amélioration de la survie et une diminution du risque infectieux.

## VII. Bibliographie

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 27 janv 2014;
2. Première enquête épidémiologique prospective de la cirrhose en France. ANGH 2012 [Internet]. [cité 21 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0B-Conferences-Flash/2013/206/indexConf.asp>
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. janv 2006;44(1):217-231.
4. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique 2012 [Internet]. [cité 23 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
5. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
6. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. août 1973;60(8):646-649.
7. Oellerich M, Burdelski M, Lautz H-U, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1 déc 1991;14(6):1029-1034.
8. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 1 juin 2005;41(6):1407-1432.
9. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. janv 2001;34(1):46-52.
10. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology Baltim Md*. nov 2000;32(5):930-934.
11. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. févr 2008;28(1):110-122.
12. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology Baltim Md*. avr 2000;31(4):864-871.
13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology Baltim Md*. févr 2001;33(2):464-470.
14. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. janv 2003;124(1):91-96.

15. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* Baltim Md. mars 2007;45(3):797-805.
16. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* Baltim Md. sept 2008;48(3):1002-1010.
17. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 4 sept 2008;359(10):1018-1026.
18. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. août 2004;10(8):995-1000.
19. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. avr 2007;13(4):523-529.
20. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. oct 2007;13(10):1366-1371.
21. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichaï P, Habouchi H, Castaing D, et al. Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an Intensive Care Unit. *J Hepatol*. janv 2012;56(1):95-102.
22. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 2006;24(3):453-464.
23. Thévenot T, Weil D, Grillot J, Cervoni J-P, Vienot A, Martino VD. Nouveaux marqueurs pronostiques de la cirrhose. *Hépatogastro*. 1 févr 2014;21(2):134-141.
24. Goral V, Atayan Y, Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor  $\alpha$ ? *Hepatogastroenterology*. juin 2011;58(107-108):943-948.
25. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):197-209.
26. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. avr 2004;18(2):353-372.
27. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest*. avr 2012;42(4):439-446.
28. Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, et al. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 1 nov 2012;56(5):1861-1869.

29. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 1 juill 2002;36(1):135-141.
30. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology*. avr 2012;55(4):1154-1163.
31. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. janv 2001;34(1):32-37.
32. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*. sept 2009;51(3):426-429.
33. Testro AG, Gow PJ, Angus PW, Wongseelashote S, Skinner N, Markovska V, et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis. *J Hepatol*. févr 2010;52(2):199-205.
34. Lin C-Y, Tsai I-F, Ho Y-P, Huang C-T, Lin Y-C, Lin C-J, et al. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. mai 2007;46(5):816-826.
35. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 1 sept 2007;46(3):831-840.
36. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GAK, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. juin 2008;48(6):945-951.
37. Lario M, Muñoz L, Ubeda M, Borrero M-J, Martínez J, Monserrat J, et al. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. oct 2013;59(4):723-730.
38. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang K-M, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. mars 2012;55(3):709-719.
39. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest*. 1 nov 1999;104(9):1223-1233.
40. Wiest R, Cadelina G, Milstien S, McCuskey RS, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ. Bacterial translocation up-regulates GTP-cyclohydrolase I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology*. déc 2003;38(6):1508-1515.
41. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya J-L, Calleja J-L, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. janv 2003;37(1):208-217.
42. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, Garcia-Pagan JC, Fallon MB, Shah VH, et al. Inflammation and portal hypertension - The undiscovered country. *J Hepatol*. 18 mars 2014;

43. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. juin 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1-9.
44. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. déc 2009;50(6):2022-2033.
45. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. mai 1998;27(5):1227-1232.
46. Moreau R. Le sepsis dans la cirrhose. *Réanimation*. 1 janv 2013;22(2):391-396.
47. Tazi KA, Bièche I, Paradis V, Guichard C, Laurendeau I, Dargère D, et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol*. juin 2007;46(6):1075-1088.
48. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death\*: Analysis of the national hospital discharge survey. *CHEST J*. 1 sept 2003;124(3):1016-1020.
49. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2001;33(1):41-48.
50. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 1 janv 2002;35(1):140-148.
51. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: Results from a large worldwide study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 7 mars 2014;
52. Plessier A, Denninger M-H, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. déc 2003;23(6):440-448.
53. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. mai 2012;55(5):1551-1561.
54. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol*. nov 2006;45(5):744-757.
55. Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol*. févr 1998;28(2):307-313.
56. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1246-1256, 1256.e1-5.

57. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 1 févr 2013;39(2):165-228.
58. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 8 mars 2001;344(10):699-709.
59. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S1-12.
60. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):530-538.
61. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial Infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 11 févr 2014;
62. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* sept 2009;51(3):475-482.
63. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatol Baltim Md.* déc 2007;46(6):1872-1882.
64. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-454.
65. Simon L, Gauvin F, Amre DK, 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.* 15 juill 2004;39(2):206-217.
66. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* nov 2004;30(11):2038-2045.
67. Reny J-L, Vuagnat A, Ract C, Benoit M-O, Safar M, Fagon J-Y. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med.* mars 2002;30(3):529-535.
68. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2599-2610.
69. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-28.
70. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of

Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 21 déc 2010;56(25):e50-e103.

71. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* déc 2005;146(6):347-351.
72. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int.* 1 avr 2012;32(4):603-611.
73. Cervoni J-P, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-Reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* juin 2012;56(6):1299-1304.
74. Park WB, Lee K-D, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee H-S, et al. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2005;51(4):227-230.
75. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* févr 2000;28(2):458-461.
76. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, et al. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med.* août 2002;28(8):1094-1102.
77. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* juill 1998;24(7):680-684.
78. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* juill 1999;134(1):49-55.
79. Schlattmann P, Brunkhorst FM. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. *Lancet Infect Dis.* mars 2014;14(3):189.
80. Li C-H, Yang R-B, Pang J-HS, Chang S-S, Lin C-C, Chen C-H, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* févr 2011;18(2):121-126.
81. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol.* août 2013;12(4):599-607.
82. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2000;164(10):4991-4995.
83. Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol.* déc 2006;7(12):1266-1273.

84. Arts RJW, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol.* févr 2013;93(2):209-215.
85. Fortin CF, Lesur O, Fulop T Jr. Effects of TREM-1 activation in human neutrophils: activation of signaling pathways, recruitment into lipid rafts and association with TLR4. *Int Immunol.* janv 2007;19(1):41-50.
86. Klesney-Tait J, Colonna M. Uncovering the TREM-1-TLR connection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* déc 2007;293(6):L1374-1376.
87. Barton GM, Medzhitov R. Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Science.* 6 juin 2003;300(5625):1524-1525.
88. Buckland KF, Ramaprakash H, Murray LA, Carpenter KJ, Choi ES, Kunkel SL, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) modulates immune responses to *Aspergillus fumigatus* during fungal asthma in mice. *Immunol Invest.* 2011;40(7-8):692-722.
89. Ornatowska M, Azim AC, Wang X, Christman JW, Xiao L, Joo M, et al. Functional genomics of silencing TREM-1 on TLR4 signaling in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* déc 2007;293(6):L1377-1384.
90. Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, Sieling PA, Stenger S, Colonna M, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 avr 2003;170(7):3812-3818.
91. Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Rodríguez-Rojas A, Del Fresno C, García F, Vallejo-Cremades MT, et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 sept 2007;179(6):4065-4073.
92. Barraud D, Gibot S. Triggering receptor expressed on myeloid cell 1. *Crit Care Clin.* avr 2011;27(2):265-279.
93. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene M-C, Faure G, Bollaert P-E. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells and the Diagnosis of Pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(5):451-458.
94. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bal fluid of patients with pulmonary infiltrates in the icu. *CHEST J.* 1 mars 2009;135(3):641-647.
95. El Solh AA, Akinnusi ME, Peter M, Berim I, Schultz MJ, Pineda L. Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes. *Intensive Care Med.* juin 2008;34(6):1012-1019.
96. Gibot S, Kolopp-Sarda M-N, Béné MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 6 juill 2004;141(1):9-15.
97. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting

- bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:157.
98. Su L, Feng L, Song Q, Kang H, Zhang X, Liang Z, et al. Diagnostic Value of Dynamics Serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in Differentiating Sepsis, Severity Assessment, and Prognostic Prediction. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-9.
  99. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García M-A, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* juin 2010;43(9):720-724.
  100. Barati M, Bashar FR, Shahrami R, Zadeh MHJ, Taher MT, Nojomi M. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. *J Crit Care.* juin 2010;25(2):362.e1-6.
  101. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(2):R38.
  102. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2012;186(1):65-71.
  103. Hirayama K, Nagai M, Ebihara I, Shimohata H, Kobayashi M, Koyama A. Serum ratio of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 to creatinine is a useful marker of infectious complications in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2011;26(3):868-874.
  104. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda M-NP, Bene M-CP, Faure G, Bollaert P-E, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* April 2005. 2005;33(4):792-796.
  105. Huang C-T, Lee L-N, Ho C-C, Shu C-C, Ruan S-Y, Tsai Y-J, et al. High serum levels of procalcitonin and soluble TREM-1 correlated with poor prognosis in pulmonary tuberculosis. *J Infect.* mai 2014;68(5):440-447.
  106. Tejera A, Santolaria F, Diez M-L, Alemán-Valls M-R, González-Reimers E, Martínez-Riera A, et al. Prognosis of community acquired pneumonia (CAP): value of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and other mediators of the inflammatory response. *Cytokine.* juin 2007;38(3):117-123.
  107. Bopp C, Hofer S, Bouchon A, Zimmermann JB, Martin E, Weigand MA. Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation. *Eur J Anaesthesiol.* juin 2009;26(6):504-507.
  108. Müller B, Gencay MM, Gibot S, Stolz D, Hunziker L, Tamm M, et al. Circulating levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* mars 2007;35(3):990-991.

109. Zhou X, Obuchowski N, McClish D. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York, NY: Wiley. 2002.
110. Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CEI, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI, et al. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol*. juin 2013;58(6):1125-1132.
111. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. sept 2007;133(3):818-824.
112. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 25 mars 2010;362(12):1071-1081.
113. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. sept 2012;46(8):709-715.

**AUTEUR : Nom :** Nobécourt

**Prénom :** Amélie

**Date de Soutenance :** 23 juin 2014

**Titre de la Thèse :** Impact diagnostique et pronostique des marqueurs inflammatoires chez le patient atteint de cirrhose décompensée.

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement :** DES de spécialité médicale, Hépatogastroentérologie.

**Mots-clés :** Cirrhose, infection, inflammation, pronostique, sTREM-1, CRP, procalcitonine.

**Résumé. Contexte :** La cirrhose induit un état inflammatoire chronique favorisé par une translocation bactérienne pathologique. L'inflammation entretient l'hypertension portale, favorise les défaillances d'organes et constitue un facteur de risque d'infection. Elle pourrait donc avoir un rôle dans l'histoire naturelle de la maladie. **Objectifs :** Notre objectif principal était d'évaluer l'impact pronostique et diagnostique des marqueurs inflammatoires biologiques, en particulier la protéine C réactive (CRP), la procalcitonine (PCT) et sTREM-1 (soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells) chez les patients atteints de cirrhose décompensée. **Méthode :** 110 patients cirrhotiques, infectés et non infectés, ont été inclus de manière prospective avec dosages des marqueurs inflammatoires à J0, J2, J7 et M1. Nous avons également étudié la CRP et sTREM-1 dans un autre groupe de 40 patients hospitalisés dans notre service pour hépatite alcoolique aiguë (HAA) sévère prélevés à J0 et J7 de la corticothérapie. **Résultats :** 47 patients étaient infectés à l'inclusion dont 17 (36.17%) se sont réinfectés une ou plusieurs fois dans les deux mois qui ont suivi. La survie globale à 2 mois étaient significativement inférieure chez les patients infectés à J0 (50.3% et 79.1%,  $p=0.004$ ), de même que la survie sans infection (38.9% et 68.2%,  $p=0.007$ ). Sur le plan pronostique, sTREM-1 était le seul marqueur inflammatoire associé à la survie globale à 2 mois en analyse univariée ( $RR=1$  (1-1) ;  $p=0.006$ ). En analyse multivariée, seul le score de Meld était associé à la survie globale à 2 mois ( $RR=1.09$  (1.03-1.16) ;  $p=0.002$ ). Les variables pronostiques indépendantes pour la survie sans infection à 2 mois étaient le score de Meld ( $RR=1.07$  (1.02-1.13) ;  $p=0.005$ ) et l'âge ( $RR=1.04$  (1.002-1.07) ;  $p=0.036$ ). Un taux de CRP supérieur à 25 mg/l à J0 de la corticothérapie n'avait pas d'impact sur la survie à deux mois des patients hospitalisés pour HAA sévère (47.5% et 55.6%,  $p=0.77$ ). Les survies sans infection à 2 mois ne différaient pas non plus entre les patients ayant une valeur de sTREM-1 inférieure ou supérieure à 48.56 pg/ml à J0 du traitement corticoïde (64% et 42.5%,  $p=0.34$ ). Sur le plan diagnostique, les aires sous la courbe ROC pour le diagnostic d'infection de la CRP, de la PCT et de sTREM-1 étaient respectivement de 0.72, 0.78 et 0.62. Les performances diagnostiques de la PCT étaient meilleures que celles de sTREM-1 ( $p=0.013$ ) et équivalentes à celles de la CRP ( $p=0.20$ ). **Conclusion :** Ce travail confirme la gravité de l'infection dans la cirrhose en termes de mortalité et de risque de réinfection. Les performances diagnostiques des marqueurs biologiques inflammatoires sont décevantes, suggérant l'intérêt des prélèvements bactériologiques systématiques devant toute dégradation clinique. Les paramètres biologiques inflammatoires ont un faible intérêt dans l'évaluation du pronostic des malades qui semble essentiellement lié à la gravité de l'hépatopathie. Une antibioprophylaxie systématique des patients cirrhotiques les plus graves pourrait permettre une diminution de l'incidence des infections et une amélioration de la survie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Philippe Mathurin.

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Benoît Guéry, Monsieur le Professeur Sébastien Dharancy, Madame le Docteur Valérie Canva-Delcambre, Monsieur Laurent Dubuquoy.

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Docteur Alexandre Louvet.