



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation du score pronostique « CLIC-C ACLF » chez les patients
cirrhotiques hospitalisés en Médecine Intensive et Réanimation pour
une infection sévère**

Présentée et soutenue publiquement le 16 février 2024 à 16h00

Pôle Formation

par Erwan WILLIAMSON

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Julien POISSY

Assesseurs :

Madame la Docteure Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Madame la Docteure Clémentine LEVY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Laurent ROBRIQUET

Avertissement

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

Le candidat à la thèse et le directeur de thèse ne déclarent aucun lien d'intérêt avec le travail présenté.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| ABRÉVIATIONS | 9 |
| INTRODUCTION | 10 |
| DEFINITION DE L'ACLF | 10 |
| L'ACLF ET LE SCORE CLIF-C ACLF | 11 |
| AUTRES SCORES PRONOSTIQUES..... | 12 |
| OBJECTIFS DE L'ETUDE | 13 |
| MATÉRIELS ET MÉTHODES | 14 |
| PATIENTS ET CONCEPTION DE L'ETUDE | 14 |
| DONNEES | 14 |
| ETHIQUE..... | 15 |
| CRITERES DIAGNOSTIQUES ET CALCULS DES SCORES | 15 |
| STATISTIQUES | 15 |
| RÉSULTATS | 16 |
| CARACTERISTIQUES DES PATIENTS..... | 16 |
| SCORES PRONOSTIQUES | 19 |
| EVALUATION DU SCORE CLIF-C ACLF..... | 21 |
| COMPARAISON DES SCORES | 26 |
| EVALUATION DE LA DIFFERENCE DES SCORES ENTRE L'ADMISSION ET 48 HEURES DE L'ADMISSION | 27 |
| DISCUSSION | 29 |
| CONCLUSION | 33 |
| BIBLIOGRAPHIE | 34 |
| ANNEXES | 38 |

Abréviations

ACLF = Acute-on-Chronic Liver Failure

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

APS II et III = Acute Physiology Score II et III

AUC = Area Under the Curve (aire sous la courbe)

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

CLIF = Chronic Liver Failure

EASL = European Association for the Study of the Liver

EER = Épuration extra-rénale

EH = Encéphalopathie hépatique

FiO₂ = Fraction inspirée en oxygène

IC = Intervalle de Confiance

IGS II = Index de Gravité Simplifié II

MELD = Model of End-stage Liver Disease

MIR = Médecine Intensive et Réanimation

NASH = Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

NR = Non Réalisé

OF = Organ Failure

RVN = Rapport de Vraisemblance Négatif

RVP = Rapport de Vraisemblance Positif

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

SpO₂ = Saturation pulsée en oxygène

VHB = Virus de l'Hépatite B

VM = Ventilation Mécanique

VPN = Valeur Prédicative Négative

VPP = Valeur Prédicative Positive

Introduction

Définition de l'ACLF

L'*Acute on Chronic Liver Failure* (ACLF) est un syndrome récent caractérisé par l'association d'une décompensation aiguë de cirrhose, de l'existence de défaillance(s) d'organe(s) (hépatique, rénale, neurologique, hémodynamique, respiratoire et coagulation) et d'une mortalité élevée à court terme¹.

Sa survenue était prépondérante chez les patients jeunes et présentant une cirrhose liée à une consommation excessive d'alcool, à une infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) non traitée¹ ou l'association des deux. Les changements de mode vie et des habitudes alimentaires sont probablement les facteurs modifiant la prédisposition de survenue de l'ACLF et la cirrhose dysmétabolique, ou NASH (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*). La NASH représente l'une des atteintes hépatiques les plus fréquentes, touchant 20 à 30 % de la population mondiale², et devient la première cause d'ACLF dans le monde³.

La prévalence de l'ACLF chez les patients présentant une cirrhose était estimée entre 24 % et 40 % selon les études et les définitions retenues⁴. La survenue d'une ACLF chez ces patients était dans la majorité des cas en lien avec un sepsis d'origine bactérien, une intoxication alcoolique aiguë (hépatite alcoolique aiguë) ou une rechute d'une hépatite virale chronique^{4,5}. Dans 20 % à 45 % des cas, le facteur provoquant l'ACLF était inconnu. La survenue d'une ACLF chez un patient cirrhotique marquait un tournant évolutif de la sévérité de la pathologie. Les patients évoluant vers une décompensation de leurs cirrhoses avaient une mortalité plus élevée que ceux présentant une cirrhose compensée⁶. L'origine de la décompensation de cirrhose influençait peu la mortalité, que le facteur à l'origine de la décompensation soit hépatique (alcool, hépatite virale) ou extra-hépatique (sepsis d'origine bactérienne). La mortalité à 28 jours était identique⁵.

La notion de « mortalité élevée à court terme » était définie comme un taux de mortalité supérieur ou égal à 15 % sur une période de 28 jours. L'utilisation de cette notion était considérée comme importante à inclure dans la définition de l'ACLF car cela impliquait la nécessité d'une orientation des patients vers une structure de soins adaptés et des décisions thérapeutiques importantes.

La définition de l'ACLF était hétérogène dans la littérature⁷. Dans notre étude, la définition européenne de l'*European Association for the Study of Chronic Liver Failure* (EASL-CLIF) était utilisé, à l'origine du score de défaillance d'organes CLIF-C OF (*Organ Failure*). Ce

score était une version modifiée du score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), très utilisé dans les services de Médecine Intensive et Réanimation (MIR) mais n'intégrant pas certaines caractéristiques spécifiques de la cirrhose.

L'ACLF et le score CLIF-C ACLF

Dans l'étude prospective et observationnelle CANONIC, menée par le Consortium de l'EASL-CLIF et portant sur 1343 patients présentant une cirrhose, la mortalité était liée à la présence et au nombre de défaillance d'organes définie selon le CLIF-C OF ou le CLIF-SOFA⁸. Le degré de sévérité de l'ACLF dépendait du nombre de défaillance d'organes. La présence d'une insuffisance rénale (définie comme une créatininémie entre 1,5 et 1,9 mg/dL) et/ou une encéphalopathie modérée (de grade 1 ou 2 selon la classification de West-Heaven) associée à une seule défaillance d'organes pouvait discriminer le pronostic des patients en décompensation aiguë de cirrhose. Les défaillances d'organes retenues dans le CLIF-C OF comprenaient la défaillance rénale, la défaillance hépatique, la défaillance de la coagulation, la défaillance neurologique, la défaillance circulatoire et la défaillance respiratoire. Dans l'étude CANONIC, l'organe le plus affecté était les reins (56 % des patients), suivi du foie (44 % des patients), de la coagulation (28 % des patients), du cerveau (24 % des patients), du système cardio-vasculaire (17 % des patients) et des poumons (9 % des patients)⁷. Les définitions des défaillances d'organes retenues par le Consortium CLIF étaient détaillées dans le **tableau 1a (annexe)**. Le score CLIF-C OF permettait d'évaluer l'importance des défaillances d'organes en attribuant une valeur de 1 à 3 à chaque défaillance. Ce score était détaillé dans le **tableau 2a (annexe)**.

L'ACLF était classée en 3 grades selon le nombre de défaillance d'organes : ACLF 1 avec une défaillance d'organes, ACLF 2 avec deux défaillances d'organes et ACLF 3 avec entre trois et six défaillances d'organes. Dans l'étude CANONIC, la prévalence de l'ACLF était de 30 % (20 % à l'admission et 10 % pendant l'hospitalisation) et la mortalité à 28 jours était de 33 %. La mortalité à 28 jours des patients sans ACLF était de 1,8 %. La mortalité des patients présentant une ACLF était corrélée au grade de l'ACLF avec une mortalité de 22 % pour l'ACLF 1, 32 % pour l'ACLF 2 et 73 % pour l'ACLF 3¹.

Afin de mieux préciser le pronostic des patients avec une ACLF, le consortium CLIF a réalisé une étude européenne multicentrique sur une large population de patients (étude CANONIC) permettant de valider un nouveau score ; le score CLIF-C ACLF⁹. Celui-ci était plus complexe car il combinait le score CLIF-C OF avec l'âge du patient et la leucocytose afin de générer un score composite linéaire entre 0 à 100 points.

De nombreux scores ont été étudiés pour prédire la mortalité des patients hospitalisés en MIR pour une infection sévère. L'un des plus utilisés était le score SOFA. Il évaluait la gravité de l'insuffisance d'organes chez les patients et était utilisé pour déterminer la mortalité à 28 jours chez les patients atteints d'infections sévères, de sepsis ou de choc septique. Ce score a été étudié et validé comme score pronostique de mortalité à 28 jours chez les patients hospitalisés en MIR^{10, 11}. La performance pronostique était similaire ou légèrement supérieure à celle des autres scores pronostiques de mortalité chez les patients hospitalisés pour des infections comme l'Index de Gravité Simplifié (IGS II), le score *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), le score *Acute Physiology Score II* et III (APS II, APS III)¹², bien que ces résultats ne soient pas retrouvés dans toutes les études^{13,14}.

D'autres scores ont été développés pour prédire spécifiquement le pronostic des patients présentant une hépatopathie chronique, tel que le score de Child-Pugh et le score *Model of End-stage Liver Disease* (MELD), ainsi que sa déclinaison MELD-Na. Le score de Child-Pugh était utilisé pour guider la prise en charge et le traitement des patients atteints de cirrhose, pour évaluer le risque de complications liées à la cirrhose mais également pour prédire la mortalité à court terme. Plusieurs études réalisées dans des services de soins intensifs ont montré que le score de Child-Pugh était corrélé à la mortalité à 28 jours et à 90 jours¹⁵. D'autres études étaient plus critiques envers la capacité de ce score à prédire la mortalité chez le sous-groupe des patients hospitalisés en MIR pour une ACLF¹⁶. Le score MELD (*Model of End-stage Liver Disease*) était un outil d'évaluation de la gravité d'une hépatopathie chronique, dont les cirrhoses. Ce score était utilisé en pratique courante pour aider à déterminer l'urgence d'une transplantation hépatique en classant les patients selon leurs risques de mortalité à court terme. Il était également utilisé pour guider les traitements des complications de la cirrhose, tel que l'encéphalopathie hépatique, le syndrome hépatorénal et l'hypertension portale¹⁷. Plusieurs études confirmaient l'intérêt de ce score pronostique chez les patients cirrhotiques hospitalisés en MIR pour une infection grave¹⁸.

Dans certaines études, le score CLIF-C ACLF était plus précis que les scores de Child-Pugh, de MELD et de MELD-Na dans sa capacité à prédire la mortalité à 28 jours⁹. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans d'autres études qui montraient que celui-ci n'améliorait pas de manière significative la précision pronostique des scores MELD et MELD-Na^{19,20}.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la valeur pronostique du score CLIF-C ACLF pour prédire la mortalité à 28 jours chez les patients cirrhotiques hospitalisés en MIR pour une décompensation aiguë de cirrhose d'origine septique.

L'objectif secondaire était de comparer la performance pronostique du score CLIF-C ACLF aux autres scores, spécifiques de la cirrhose (Child-Pugh, MELD), spécifique du sepsis (SOFA) ou généraux (IGS II).

Matériels et méthodes

Patients et conception de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective réalisée dans le pôle de MIR au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

La population étudiée concernait les patients majeurs hospitalisés dans le service de MIR pour une décompensation aiguë de cirrhose d'origine septique avec au moins une défaillance d'organes selon la définition du CLIF-C OF. Les patients hospitalisés pour une décompensation aiguë de cirrhose liée à une hémorragie digestive, les patients ayant présenté un arrêt cardiocirculatoire ou un état de mal épileptique à l'admission étaient exclus.

Données

Les données recueillies concernaient les patients admis en MIR au CHU de Lille pour une décompensation aiguë de cirrhose identifiée comme d'origine infectieuse. L'ensemble des patients avaient reçu des soins de support d'organes selon les recommandations et les soins usuels. Les données à l'admission et à 48 heures de l'admission en MIR ont été utilisées pour diagnostiquer la présence d'une ACLF et calculer les scores pronostiques.

Les données des paramètres démographiques (âge, sexe, poids, comorbidités, score de Charlson), de l'hospitalisation (durée de séjour et de ventilation mécanique (VM), origine du sepsis, recours aux amines vasoactives), des variables cliniques (recours à la VM, à l'épuration extra-rénale (EER), aux amines vasoactives, la présence et le degré d'ascite), biologiques (PaO₂, créatininémie, urémie, natrémie, bicarbonatémie, albuminémie, taux de leucocytes et de plaquettes, taux de prothrombine, *International Normalized Ratio* (INR)) et le nombre de défaillances d'organes ont été recueillies. Elles étaient obtenues par l'analyse rétrospective des dossiers informatisés des patients hospitalisés entre janvier 2017 et décembre 2022.

Le recueil était réalisé grâce au logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V. Netherlands).

Le statut vital des patients (vivants ou décédés) au 28^{ème} jour était obtenu grâce au fichier de décès de l'INSEE disponible librement en ligne.

Éthique

Ce travail a eu l'approbation du Comité d'Éthique de la société de Réanimation de Langue Française (SRLF). Les fichiers utilisés ont fait l'objet d'une déclaration au Comité National de l'Informatique et des Liberté (CNIL) en conformité avec la procédure de référence.

Critères diagnostiques et calculs des scores

Le diagnostic d'ACLF était établi selon le score de défaillance d'organes CLIF-OF, une version modifiée du score SOFA. Les définitions des défaillances d'organes et le score CLIF-OF étaient détaillés dans les **tableaux 1a et 2a (annexe)**.

Le score CLIF-C ACLF était calculé en combinant le score CLIF-C OF, l'âge et le taux de leucocytes en utilisant la formule suivante⁹ :

$$CLIF-C ACLF = 10 \times (0.33 \times CLIF-OF + 0.04 \times Age + 0.63 \times \ln(leucocytes) - 2$$

Les scores de Child-Pugh, MELD, IGS II et SOFA étaient calculés selon les formules usuelles décrites dans la littérature^{6,10}.

Statistiques

Les variables à distribution normales ont été comparées en utilisant le test *t* de Student tandis que les variables ayant une distribution hétérogène ont été comparées en utilisant le test *U* de Mann-Whitney. Le test du χ^2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables catégoriques. L'étude de la performance statistique du score CLIF-C ACLF ainsi que des autres scores pour prédire la survie a été réalisée en calculant l'aire sous la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (AUROC).

La comparaison des aires sous la courbe des différents scores a été réalisée grâce au test de Mann-Whitney. Les aires sous la courbe des différentes valeurs du score CLIC-C ACLF ont été étudiées afin d'obtenir la valeur ayant la meilleure spécificité et sensibilité. Les variables à distribution normale sont présentées comme des moyennes \pm écarts-types, les variables non-paramétriques sont présentées comme des médianes avec leurs intervalles interquartiles.

Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 151 patients inclus dans l'étude, 96 étaient décédés (63,6 %) dans les 28 jours suivants leurs admissions en MIR. Parmi ces 151 patients, 15 décédaient dans les 48 heures d'hospitalisation et 1 patient était sorti moins de 48 heures après son admission. Ces 16 patients n'ayant pas de données à 48 heures de l'admission n'ont pas été inclus dans l'étude des scores pronostiques au deuxième jour.

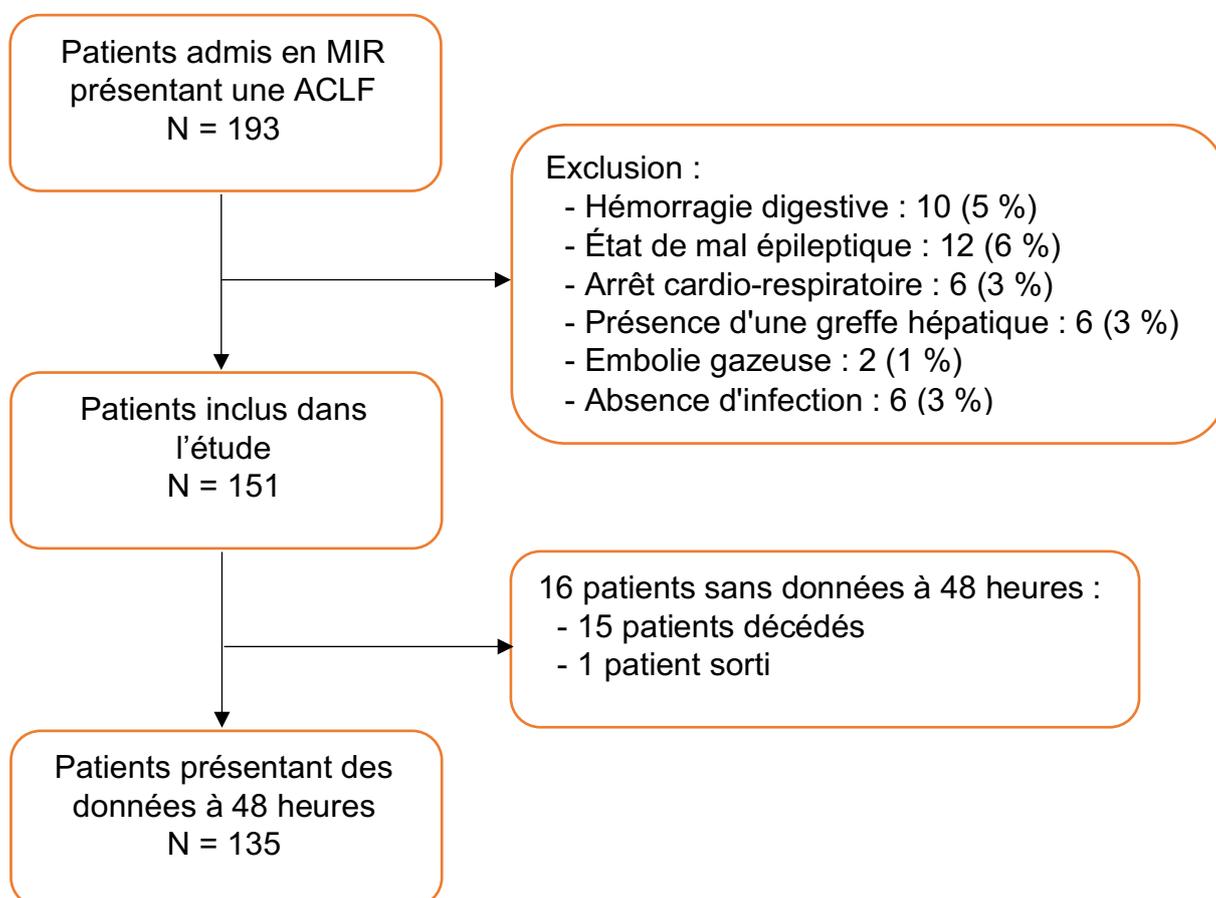


Figure 1 – Diagramme de flux

L'âge, le sexe, le poids, le score de Charlson étaient comparables entre les patients survivants et non-survivants à 28 jours de l'admission. Les deux groupes avaient, à l'entrée en MIR, un recours similaire à la VM, à l'utilisation d'amine vasoactives et à l'EER. A 48 heures de l'admission, les patients non-survivants avaient un recours à la VM (77 % vs 52

% ; $p = 0,003$), à l'utilisation d'amine (75 % vs 50 % ; $p = 0,002$), et à l'EER (32 % vs 13 % ; $p = 0,01$) significativement plus élevé que le groupe de patients survivants. Les patients décédés présentaient un nombre plus élevé de défaillances d'organes que les survivants et ce dès l'admission (84 % vs 64 % pour 4 à 6 défaillances d'organes ; $p = 0,0005$) et à 48 heures de l'admission (83 % vs 56 % pour 4 à 6 défaillances d'organes ; $p < 0,0001$).

Concernant les paramètres biologiques à l'admission, la créatininémie (1,7 vs 1,1 mg/dL ; $p = 0,002$), l'urémie (0,7 vs 0,6 g/L ; $p = 0,02$), la bicarbonatémie (18,3 vs 20,4 mmol/L ; $p = 0,003$), la bilirubinémie totale (49 vs 27 mg/L ; $p = 0,04$), le taux de plaquettes (94 vs 125 G/L ; $p = 0,009$), le TP (33,5 % vs 46 % ; $p = 0,0008$) et l'INR (2,45 vs 1,83 ; $p = 0,002$) étaient statistiquement différents entre les deux groupes. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, l'albuminémie, la natrémie et le taux de leucocytes n'étaient pas différents entre les deux groupes à l'admission. Après 48 heures d'admission, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (193 vs 237 ; $p = 0,01$), la créatininémie (1,65 vs 1,1 mg/dL ; $p = 0,002$), la bicarbonatémie (21,6 vs 22,5 mmol/L ; $p = 0,02$), la bilirubinémie (62,5 vs 27,5 mg/L ; $p = 0,0004$), le taux de plaquettes (63 vs 90,5 G/L ; $p = 0,0003$), le TP (35 % vs 49,5 % ; $p = 0,0008$) et l'INR (2,35 vs 1,73 ; $p = 0,001$) étaient statistiquement différents entre les deux groupes. L'urémie, l'albuminémie, le taux de leucocytes et la natrémie n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Les caractéristiques des patients à l'admission et à 48 heures de l'admission étaient décrites dans les **tableaux 1 et 2**.

Tableau 1 – Caractéristiques des patients à l'admission et selon la survie à 28 jours

| Paramètre | Total (n = 151) | Vivants (n = 55) | Décédés (n = 96) | Valeur p | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--|
| Sexe masculin, n (%) | 108 (71,5%) | 42 (38,9%) | 66 (61,1%) | 0,32 | |
| Age, années | 60 (54 – 65) | 60 (50 – 64) | 60 (56 – 66,5) | 0,12 | |
| Poids, kg | 82,3 (69 – 95) | 84 (73 – 95) | 81 (65 – 94) | 0,17 | |
| Score de Charlson | 5 (3 – 7) | 5 (3 – 7) | 5 (3 – 7) | 1 | |
| Durée de séjour en MIR, jours | 8 (3 – 14) | 10 (6 – 20) | 8 (2 – 12) | 0,002 | |
| Ventilation mécanique, n (%) | 97 (64,2%) | 33 (34%) | 64 (66%) | 0,41 | |
| Durée de VM, jours | 4 (0 – 10) | 4 (0 – 10) | 5 (1 – 11) | 0,56 | |
| Recours à l'EER, n (%) | 21 (13,9%) | 4 (19%) | 17 (81%) | 0,07 | |
| Origine du sepsis, n (%) | Pulmonaire | 81 (53,6%) | 31 (38,3%) | 50 (61,7%) | |
| | Digestif | 39 (25,8%) | 8 (20,5%) | 31 (79,5%) | |
| | Cutané | 19 (12,6%) | 11 (57,9%) | 8 (42,1%) | |
| | Cardio-vasculaire | 6 (4%) | 2 (33,3%) | 4 (66,7%) | |
| | Urinaire | 4 (2,7%) | 1 (25%) | 3 (75%) | |
| | ORL | 1 (0,7%) | 1 (100%) | 0 | |
| Ostéoarticulaire | 1 (0,7%) | 1 (100%) | 0 | | |
| Utilisation d'amine, n (%) | 120 (79,5%) | 40 (33,3%) | 80 (66,7%) | 0,12 | |
| Dose d'amine, µg/kg/min | 0,24 (0,08 – 0,64) | 0,17 (0 – 0,4) | 0,37 (0,11 – 0,95) | 0,003 | |
| Intensité de l'ascite, 0/1/2, n (%) | 33/48/70 (22%/32%/46%) | 15/16/24 (45%/33%/34%) | 18/32/46 (55%/67%/66%) | 0,47 | |
| Nombre de défaillance d'organes, 0/1-3/4-6, n (%) | 0/35/115 (0%/23%/77%) | 0/20/35 (0%/36%/64%) | 0/15/81 (0%/16%/84%) | 0,0005 | |
| Grade ACLF, 1/2/3, n (%) | 0/9/142 (0%/6%/94%) | 0/5/50 (0%/9%/91%) | 0/4/92 (0%/4%/96%) | | |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 213 (134 – 302) | 212 (152 – 308) | 215 (121 – 297) | 0,43 | |
| Créatininémie, mg/dL | 1,4 (0,9 – 2,3) | 1,1 (0,8 – 1,7) | 1,7 (1 – 2,6) | 0,002 | |
| Urémie, g/L | 0,7 (0,4 – 1) | 0,6 (0,4 – 0,8) | 0,7 (0,45 – 1,3) | 0,02 | |
| Natrémie, mmol/L | 135 (130 – 138) | 133 (130 – 136) | 135 (130 – 139) | 0,13 | |
| Bicarbonatémie, mmol/L | 18,8 (15,3 – 23,3) | 20,4 (18,1 – 23,4) | 18,3 (12,7 – 23,15) | 0,003 | |
| Albuminémie, g/L | 26 (22 – 31) | 26 (23 – 32) | 27 (21 – 31) | 0,5 | |
| Bilirubinémie totale, mg/L | 40 (17 – 79) | 27 (17 – 63) | 49 (17 – 85) | 0,04 | |
| Taux de leucocytes, G/L | 13,3 (9,1 – 20,6) | 11,5 (7,4 – 20,4) | 14,6 (9,6 – 20,9) | 0,38 | |
| Taux de plaquettes, G/L | 107 (66 – 166) | 125 (87 – 179) | 94 (56,5 – 140,5) | 0,009 | |
| TP, % | 37 (26 – 54) | 46 (31 – 57) | 33,5 (22 – 48,5) | 0,0008 | |
| INR | 2,11 (1,6 – 3,12) | 1,83 (1,52 – 2,3) | 2,45 (1,68 – 3,78) | 0,002 | |

Les variables catégoriques sont exprimées en pourcentage et les variables continues en moyenne ± déviation standard (distribution normale) ou médiane ± quartiles. L'EH est classée selon la classification de West-Heaven. Intensité de l'ascite : 0 = pas d'ascite ; 1 = ascite modérée ; 2 = ascite sévère ou réfractaire.

Tableau 2 – Caractéristiques des patients à 48 heures de l'admission et selon la survie à 28 jours

| Paramètre | Total (n = 135) | Vivants (n = 54) | Décédés (n = 81) | Valeur p |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Ventilation mécanique, n (%) | 90 (66,7%) | 28 (52%) | 62 (77%) | 0,003 |
| Recours à l'EER, n (%) | 33 (24,6%) | 7 (13%) | 26 (32%) | 0,01 |
| Utilisation d'amine, n (%) | 88 (65%) | 27 (50%) | 61 (75%) | 0,002 |
| Dose d'amine, µg/kg/min | 0,13 (0 – 0,42) | 0,02 (0 – 0,14) | 0,24 (0,03 – 0,65) | 0,003 |
| Intensité de l'ascite, 0/1/2, n (%) | 29/41/65 (22%/30%/48%) | 15/16/23 (28%/30%/42%) | 14/25/42 (17%/31%/52%) | 0,32 |
| Nombre de défaillance d'organes, 0/1-3/4-6, n (%) | 0/38/97 (0%/28%/72%) | 0/24/30 (0%/44%/56%) | 0/14/68 (0%/17%/83%) | <0,0001 |
| Grade ACLF, 1/2/3, n (%) | 3/9/123 (2%/7%/91%) | 2/7/45 (4%/13%/83%) | 1/2/78 (1%/2%/97%) | |
| PaO ₂ /FiO ₂ | 218 (160 – 328) | 237 (180 – 376) | 193 (139 – 296) | 0,01 |
| Créatininémie, mg/dL | 1,35 (0,9 – 2,1) | 1,1 (0,7 – 1,7) | 1,65 (1 – 2,5) | 0,002 |
| Urémie, g/L | 0,63 (0,4 – 1) | 0,55 (0,4 – 0,9) | 0,7 (0,4 – 1,3) | 0,15 |
| Natrémie, mmol/L | 137 (132 – 140) | 135 (132 – 138) | 138 (133 – 141) | 0,08 |
| Bicarbonatémie, mmol/L | 21,9 (18 – 24,7) | 22,5 (19,9 – 25,5) | 21,6 (17,2 – 23,9) | 0,02 |
| Albuminémie, g/L | 28 (23 – 32) | 27 (23 – 32) | 28 (23 – 32) | 0,83 |
| Bilirubinémie totale, mg/L | 44 (21 – 87) | 27,5 (15 – 58) | 62,5 (26,5 – 107) | 0,0004 |
| Taux de leucocytes, G/L | 14 (8,7 – 20,6) | 12,1 (8,2 – 18,6) | 14,3 (9,3 – 22,7) | 0,12 |
| Taux de plaquettes, G/L | 79 (44 – 127) | 90,5 (72 – 145) | 63 (35 – 105) | 0,0003 |
| TP, % | 43,3 (29 – 60) | 49,5 (38 – 63) | 35 (23 – 52,5) | 0,0008 |
| INR | 1,97 (1,46 – 2,97) | 1,73 (1,35 – 2,21) | 2,35 (1,55 – 3,79) | 0,001 |

Les variables catégoriques sont exprimées en pourcentage et les variables continues en moyenne ± déviation standard (distribution normale) ou médiane ± quartiles.

Scores pronostiques

Le score pronostique CLIF-C ACLF était statistiquement différent entre les non-survivants et les survivants, à l'admission (62,2 ± 8,4 vs 56,1 ± 7,9 ; p = 0,0001) ou 48 heures après l'admission (62,8 ± 11 vs 52,7 ± 10,2 ; p < 0,0001).

Tous les autres scores pronostiques ; MELD, Child-Pugh, IGS II et SOFA, étaient statistiquement différents entre les non-survivants et les survivants, que cela soit à l'admission ou 48 heures après l'admission. Le score MELD était de 28,3 ± 12,6 à l'admission et 29,5 ± 14,7 à 48 heures de l'admission chez les patients non-survivants, contre 20,1 ± 10,1 à l'admission et 18,5 ± 8,5 à 48 heures de l'admission chez les patients survivants (p = 0,0002 et p < 0,0001 respectivement).

Le score de Child-Pugh était de $11,7 \pm 1,9$ à l'admission et $11,7 \pm 2$ à 48 heures de l'admission chez les patients non-survivants, contre $10,7 \pm 1,8$ à l'admission et $9,8 \pm 2,3$ à 48 heures de l'admission chez les patients survivants ($p = 0,003$ et $p < 0,0001$ respectivement).

Le score IGS II était de $61 \pm 15,4$ à l'admission et $57,8 \pm 19$ à 48 heures de l'admission chez les patients non-survivants, contre $52,4 \pm 15,2$ à l'admission et $41,1 \pm 14,3$ à 48 heures de l'admission chez les patients survivants ($p = 0,002$ et $p < 0,0001$ respectivement).

Le score SOFA était de $12,8 \pm 3,4$ à l'admission et $13,6 \pm 4$ à 48 heures de l'admission chez les patients non-survivants, contre $10,8 \pm 3,6$ à l'admission et $9,1 \pm 3,5$ à 48 heures de l'admission chez les patients survivants ($p = 0,001$ et $p < 0,0001$ respectivement).

Ces résultats étaient reportés dans les **tableaux 3 et 4**.

Tableau 3 – Scores pronostiques des patients à l'admission et selon la survie à 28 jours

| Scores pronostiques | Total (n = 151) | Vivants (n = 55) | Décédés (n = 96) | Valeur p |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Score CLIF-C ACLF | $60 \pm 8,7$ | $56,1 \pm 7,9$ | $62,2 \pm 8,4$ | 0,0001 |
| Score MELD | $25,3 \pm 12,4$ | $20,1 \pm 10,1$ | $28,3 \pm 12,6$ | 0,0002 |
| Score Child-Pugh | $11,3 \pm 2$ | $10,7 \pm 1,8$ | $11,7 \pm 1,9$ | 0,003 |
| Classification Child-Pugh, A/B/C, n (%) | 0/32/119 (0%/21%/79%) | 0/15/40 (0%/27%/73%) | 0/17/79 (0%/18%/82%) | N.R. |
| Score IGS II | $57,9 \pm 15,8$ | $52,4 \pm 15,2$ | $61 \pm 15,4$ | 0,002 |
| Score SOFA | $12,1 \pm 3,6$ | $10,8 \pm 3,6$ | $12,8 \pm 3,4$ | 0,001 |

Tableau 4 – Scores pronostiques des patients à 48 heures de l'admission et selon la survie à 28 jours

| Scores pronostiques | Total (n = 135) | Vivants (n = 54) | Décédés (n = 81) | Valeur p |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| Score CLIF-C ACLF | $58,7 \pm 11,8$ | $52,7 \pm 10,2$ | $62,8 \pm 11$ | <0,0001 |
| Score MELD | $25 \pm 13,7$ | $18,5 \pm 8,5$ | $29,5 \pm 14,7$ | <0,0001 |
| Score Child-Pugh | $11 \pm 2,3$ | $9,8 \pm 2,3$ | $11,7 \pm 2$ | <0,0001 |
| Classification Child-Pugh, A/B/C, n (%) | 5/32/97 (4%/24%/72%) | 4/22/28 (7%/41%/52%) | 1/10/69 (1%/13%/86%) | N.R. |
| Score IGS II | $51,1 \pm 19,1$ | $41,1 \pm 14,3$ | $57,8 \pm 19$ | <0,0001 |
| Score SOFA | $11,8 \pm 4,5$ | $9,1 \pm 3,5$ | $13,6 \pm 4$ | <0,0001 |

Évaluation du score CLIF-C ACLF

Le score CLIF-C ACLF était plus élevé chez les patients décédés que chez les patients survivants, que cela soit à l'admission ($62,2 \pm 8,4$ vs $56,1 \pm 7,9$; $p = 0,0001$) et 48 heures après l'admission ($62,8 \pm 11$ vs $52,7 \pm 10,2$; $p < 0,0001$). Les résultats étaient reportés sur les **figures 1 et 2**.

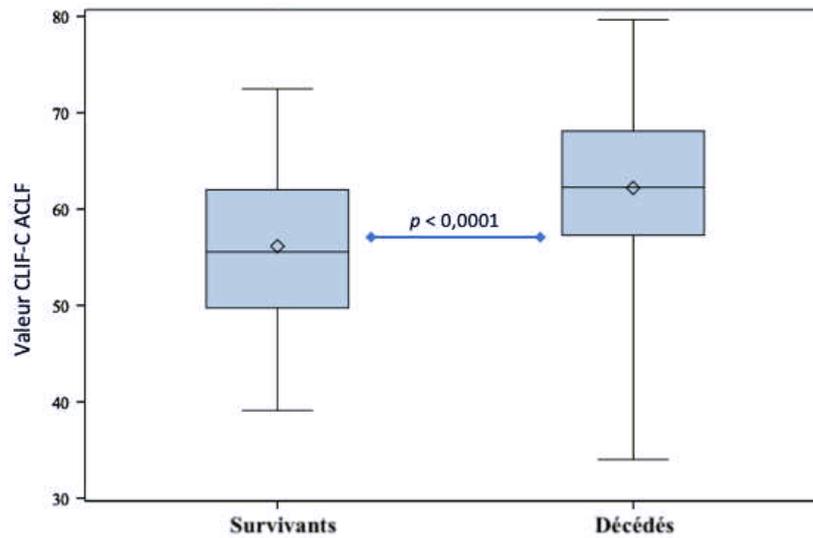


Figure 1 – Comparaison du score CLIF-C ACLF à l'admission entre les patients vivants et décédés à 28 jours

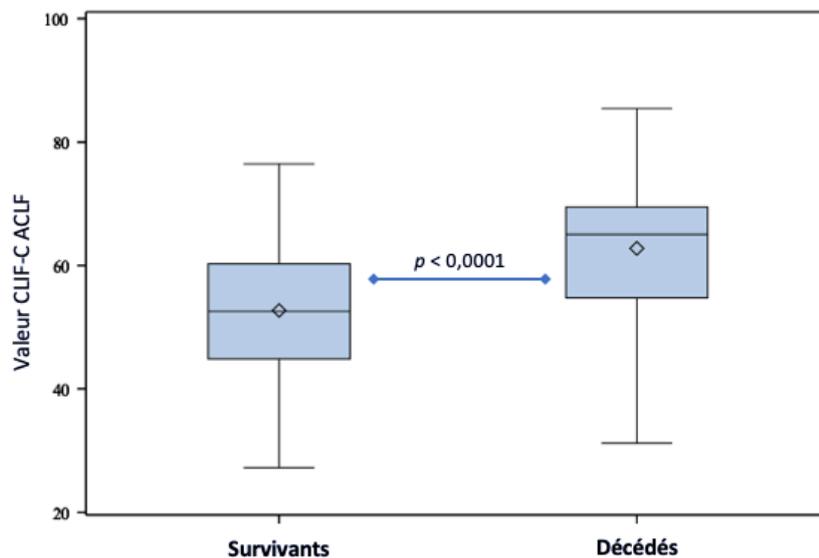


Figure 2 – Comparaison du score CLIF-C ACLF à 48 heures entre les patients vivants et décédés à 28 jours

Les odds ratio du score CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission étaient de 1,09 (1,04 – 1,14 ; IC 95 %) et 1,09 (1,05 – 1,13 ; IC 95 %) respectivement. Pour chaque augmentation du score CLIF-C ACLF de 1 point, le risque de décès à 28 jours était multiplié par 1,09. Une augmentation du score de 10 points, multipliait le risque de décès à 28 jours par 2,37.

L'ensemble des autres scores avaient un odd ratio supérieur à 1 et l'intervalle de confiance ne comprenait pas la valeur 1, que cela soit à l'admission ou à 48 heures de l'admission. Les odds ratio des autres scores étaient disponibles dans le **tableau 4a (annexe)**.

Tableau 6 – Odds ratio du score CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission

| Scores pronostiques | Odds ratio | Intervalle de confiance à 95 % |
|---------------------|------------|--------------------------------|
| CLIF-C ACLF à H0 | 1,09 | 1,04 – 1,14 |
| CLIF-C ACLF à H48 | 1,09 | 1,05 – 1,13 |

Les courbes « *Receiver Operating Characteristic* » (ROC) étaient établies pour le score CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission. Les aires sous la courbe (ou « *Area Under the Curve* » (AUC)) étaient respectivement de 0,699 et 0,756.

Les résultats étaient reportés sur la **figure 3**.

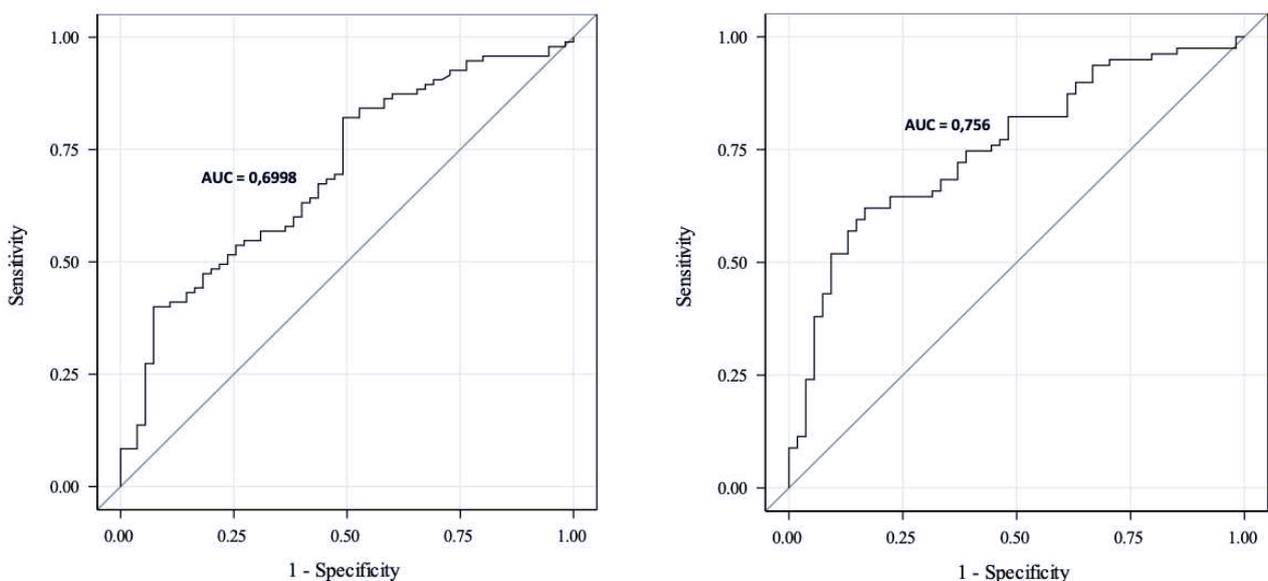


Figure 3 – Courbes ROC du score CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission

Une analyse de la performance statistique du score CLIF-C ACLF permettait de déterminer les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN), et le rapport de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN) pour les différentes valeurs du score à l'admission et à 48 heures après l'admission. Cette analyse permettait de déterminer une valeur optimale de 65 points pour le CLIF-C ACLF à l'admission et de 61 points pour le CLIF-C ACLF à 48 heures de l'admission.

Le score CLIF-C ACLF ≥ 65 points à l'admission avait une VPP de 90,7 % avec un RVP à 5,6 (2,11 – 14,80). Le score CLIF-C ACLF ≥ 70 points à 48 heures de l'admission avait une VPP de 90,9 % avec un RVP à 6,75 (1,64 – 27,70).

Les résultats étaient reportés dans le **tableau 7** pour le score à l'admission et dans le **tableau 8** pour le score à 48 heures de l'admission.

Tableau 7 – Performance statistique du score CLIF-C ACLF à l'admission

| Valeur du score CLIF-C ACLF | Mortalité à J28 | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN | RVP (IC 95 %) | RVN (IC 95 %) |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|-------|---------------------|--------------------|
| ≥ 50 | 88/130 (68%) | 92,7% | 25,5% | 68,5% | 66,7% | 1,24 (1,06 – 1,47) | 0,29 (0,12 – 0,67) |
| ≥ 65 | 37/41 (90%) | 40,6% | 92,7% | 90,7% | 47,2% | 5,59 (2,11 – 14,80) | 0,64 (0,53 – 0,77) |
| ≥ 70 | 15/18 (83%) | 15,6% | 64,6% | 83,3% | 39,1% | 2,86 (0,87 – 9,46) | 0,89 (0,80 – 0,99) |

Tableau 8 – Performance statistique du score CLIF-C ACLF à 48 heures de l'admission

| Valeur du score CLIF-C ACLF | Mortalité à J28 | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN | RVP (IC 95 %) | RVN (IC 95 %) |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-------------|-------|-------|---------------------|--------------------|
| ≥ 50 | 67/100 (67%) | 83,8% | 38,9% | 67% | 61,8% | 1,37 (1,08 – 1,73) | 0,42 (0,23 – 0,76) |
| ≥ 61 | 50/61 (82%) | 62,5% | 83,3% | 84,8% | 60% | 3,75 (2,02 – 6,97) | 0,45 (0,33 – 0,61) |
| ≥ 70 | 20/22 (91%) | 25% | 96,3% | 90,9% | 46,4% | 6,75 (1,64 – 27,70) | 0,78 (0,68 – 0,89) |

Des odds ratio étaient déterminés concernant les différentes valeurs du score CLIF-C ACLF, soit ≥ 50 points, ≥ 70 points et ≥ 65 points à l'admission ou ≥ 61 points à 48 heures de l'admission.

Les résultats étaient décrits dans le **tableau 9**.

Tableau 9 – Odds ratio des différentes valeurs du CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission

| Scores pronostiques | Odds ratio | Intervalle de confiance à 95 % |
|-----------------------------|------------|--------------------------------|
| CLIF-C ACLF ≥ 50 à H0 | 4,34 | 1,63 – 11,56 |
| CLIF-C ACLF ≥ 50 à H48 | 3,23 | 1,46 – 7,35 |
| CLIF-C ACLF ≥ 70 à H0 | 3,21 | 0,88 – 11,63 |
| CLIF-C ACLF ≥ 70 à H48 | 8,67 | 1,93 – 38,85 |
| CLIF-C ACLF ≥ 65 à H0 | 8,76 | 2,92 – 26,12 |
| CLIF-C ACLF ≥ 61 à H48 | 8,33 | 3,57 – 19,43 |

Des courbes ROC étaient réalisées pour les valeurs du score CLIF-C ACLF de ≥ 50 points, de ≥ 70 points et des valeurs optimales retrouvées, soit ≥ 65 points à l'admission et $61 \geq$ points à 48 heures de l'admission.

A l'admission, les AUC retrouvées étaient de 0,591 pour un score CLIF-C ACLF de ≥ 50 points ; de 0,551 pour un score de ≥ 70 points et de 0,667 pour un score de ≥ 65 points.

A 48 heures de l'admission, les AUC retrouvées étaient de 0,613 pour un score CLIF-C ACLF de ≥ 50 points, de 0,607 pour un score de ≥ 70 points et de 0,729 pour un score de ≥ 61 points.

Les résultats étaient reportés sur la **figure 4**.

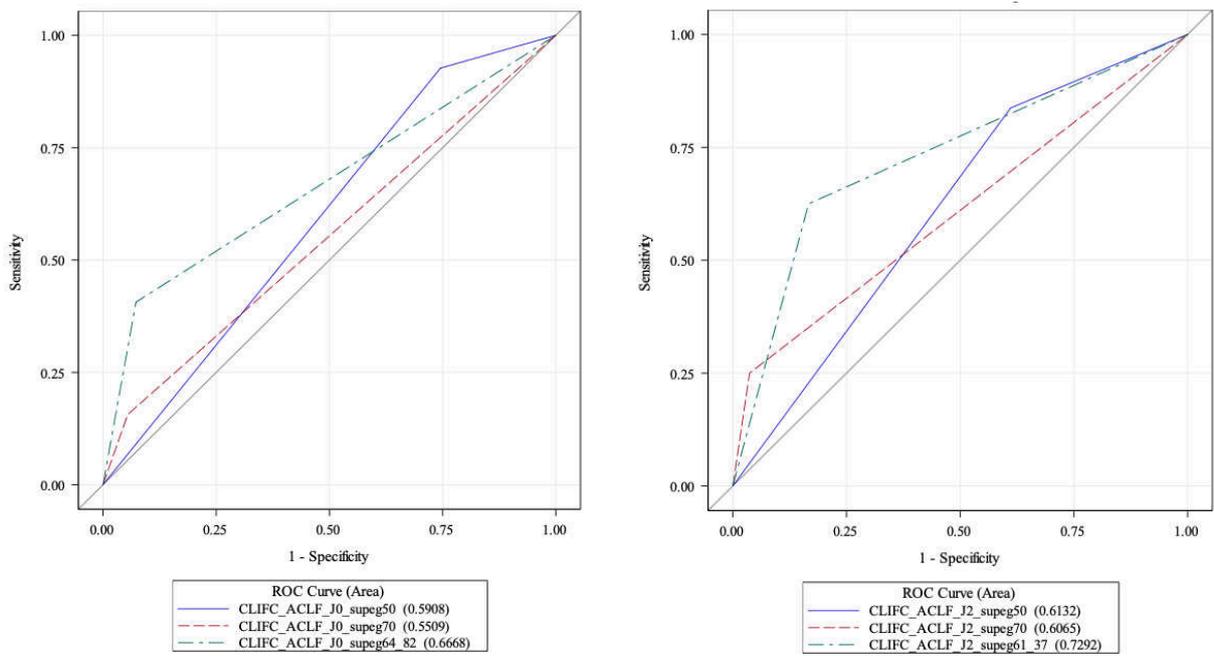


Figure 4 – Comparaison des aires sous la courbe de la performance du score CLIF-C ACLF selon les différentes valeurs à l'admission et à 48 heures de l'admission

Comparaison des scores

La performance des différents scores pronostiques était comparée selon les scores à l'admission et à 48 heures de l'admission.

Les AUC des scores CLIF-C ACLF, MELD, Child-Pugh, IGS II et SOFA à l'admission étaient respectivement de 0,699, 0,699, 0,645, 0,653 et 0,660.

Les AUC des scores CLIF-C ACLF, MELD, Child-Pugh, IGS II et SOFA à 48 heures de l'admission étaient respectivement de 0,756, 0,728, 0,729, 0,752 et 0,801.

Ces résultats étaient décrits dans la **figure 5**.

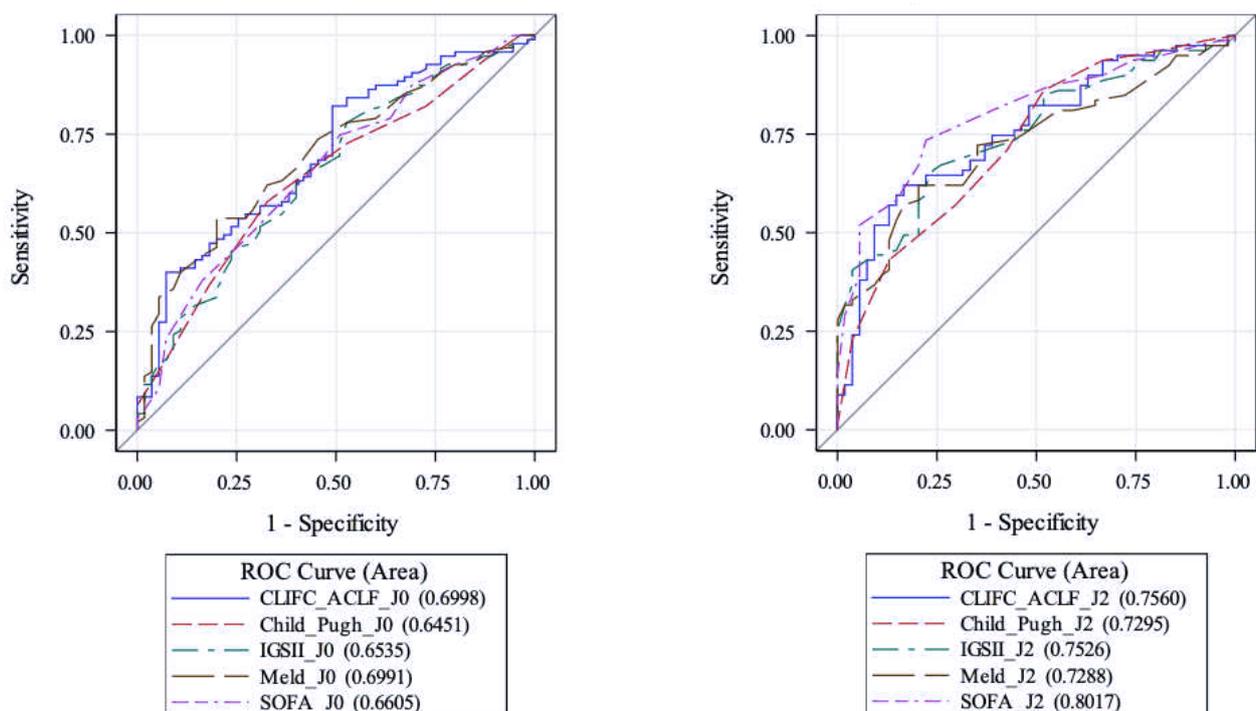


Figure 5 – Comparaison des aires sous la courbe des différents scores pronostiques à l'admission et à 48 heures de l'admission

La comparaison statistique des AUC des différents scores pronostiques avec l'AUC du score CLIF-C ACLF ne retrouvait pas de différence significative à l'admission ou à 48 heures de l'admission.

Évaluation de la différence des scores entre l'admission et 48 heures de l'admission

La différence entre les scores pronostiques à l'admission et à 48 heures de l'admission (selon la formule : « *Score H48 – Score H0* ») était statistiquement différente entre les sous-groupes des patients vivants à 28 jours de l'admission et des patients décédés, à l'exception du score MELD.

Ces résultats étaient décrits dans le **tableau 5**.

Tableau 5 – Différence entre les scores pronostiques des patients à l'admission et à 48 heures de l'admission selon la survie à 28 jours

| Scores pronostiques | Total (n = 134) | Vivants (n = 54) | Décédés (n = 80) | Valeur p |
|---------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------|
| Delta CLIF-C ACLF | -1,4 ± 8,6 | -3,6 ± 8,6 | 0,11 ± 8,3 | 0,014 |
| Delta MELD | 0,43 ± 9,7 | -1,6 ± 7,1 | 1,8 ± 10,9 | 0,054 |
| Delta Child-Pugh | -0,3 ± 1,5 | -0,9 ± 1,6 | 0,05 ± 1,4 | 0,001 |
| Delta IGS II | -6,7 ± 17,9 | -11,8 ± 16,1 | -3,2 ± 18,3 | 0,007 |
| Delta SOFA | -0,46 ± 4,1 | -1,8 ± 4 | 0,5 ± 3,9 | 0,002 |

Une analyse des courbes ROC était réalisée concernant les variations des scores entre l'admission et 48 heures après l'admission. L'AUC des variations des scores CLIF-C ACLF, MELD, Child-Pugh, IGS II et SOFA entre l'admission et 48 heures après l'admission était respectivement de 0,627, 0,586, 0,652, 0,629 et 0,672.

Ces résultats étaient représentés dans la **figure 6**.

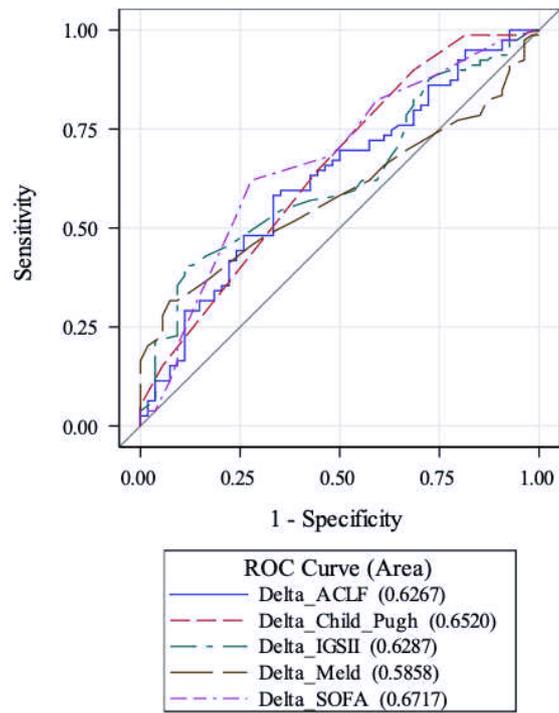


Figure 6 – Comparaison des aires sous la courbe de la variation des scores pronostiques entre l'admission et 48 heures de l'admission

Discussion

Notre étude a permis d'objectiver que le score pronostique CLIF-C ACLF était statistiquement plus élevé dans le sous-groupe des patients non-survivants comparé au sous-groupe des patients survivants à l'admission ($62,2 \pm 8,4$ vs $56,1 \pm 7,9$; $p = 0,0001$) ou 48 heures après l'admission ($62,8 \pm 11$ vs $52,7 \pm 10,2$; $p < 0,0001$). L'élévation du score CLIF-C ACLF était corrélée à une augmentation de la mortalité avec un odds ratio de 1,09 (1,04 – 1,14 ; IC 95 %) à l'admission et de 1,09 (1,05 – 1,13 ; IC 95 %) à 48 heures de l'admission. Des valeurs du scores CLIF-C ACLF de plus de 65 points à l'admission et de plus de 70 points à 48 heures après l'admission en MIR permettaient de prédire avec une valeur prédictive positive de plus de 90 % la survenue d'un décès précoce chez les patients hospitalisés pour une décompensation aiguë de cirrhose d'origine infectieuse bénéficiant d'un traitement optimal selon les recommandations. La variation du score CLIF-C ACLF entre l'admission et 48 heures de l'admission était statistiquement différente entre le sous-groupe des survivants et des non-survivants. Une absence d'amélioration ou une aggravation du score CLIF-C ACLF entre l'admission et 48 heures de l'admission était corrélée à une majoration de la mortalité.

La mortalité à 28 jours des patients hospitalisés en soins intensifs pour un sepsis était estimé à 24 % et 35 % pour un choc septique²¹. Dans l'étude CANONIC, la mortalité des patients présentant une ACLF de grade 3 était beaucoup plus élevée à 73 %¹. A notre connaissance, peu d'études avaient étudiées la mortalité des patients hospitalisés pour une infection grave et présentant une ACLF.

La cohorte de notre étude était composée de 151 patients cirrhotiques présentant une ACLF d'origine infectieuse. Les caractéristiques démographiques étaient comparables à celles retrouvées dans les études similaires²². Nos données sont concordantes avec celles de la littérature montrant un plus mauvais pronostic des patients hospitalisés en MIR pour une ACLF. La mortalité à 28 jours de l'admission était de 63,7 % avec une mortalité plus élevée pour les patients présentant une ACLF de haut grade. Dans l'étude londonienne de Engelmann et al., la mortalité précoce des patients hospitalisés pour une ACLF était de 49 %, tandis que ceux présentant une ACLF de grade 3 avec un score CLIF-C ACLF ≥ 70 à 48 heures de l'admission présentaient une mortalité de 100 %²², concluant à une possible futilité des soins chez ce sous-groupe de malade. L'*Indian National Association for the Study of the Liver* retrouvait une mortalité de l'ACLF comprise entre 60 % et 80 %²³. La mortalité des patients admis en MIR pour une ACLF d'origine infectieuse était plus élevée que celle

des patients hospitalisés en MIR pour un infection sévère sans décompensation d'une hépatopathie chronique sous-jacente. Les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* ont placé l'identification précoce des patients présentant une infection sévère, l'évaluation de leur pronostic et l'initiation précoce des traitements comme une priorité afin de réduire la mortalité²⁴.

Les aires sous la courbe des scores pronostiques retrouvées dans notre étude étaient comparables à celles rapportées dans la littérature chez ce sous-groupe de patients. Dans l'étude de Costa E Silva et al. l'AUC du score CLIF-C ACLF à l'admission était de 0,665 et celle du score SOFA à l'admission de 0,677²⁵. Dans l'étude de Perdigoto et al. réalisée chez des patients hospitalisés en MIR pour une ACLF, l'AUC du score CLIF-C ACLF à l'admission était de 0,734²⁶. Dans l'étude de Chen et al. concernant les patients hospitalisés en MIR pour une ACLF quel qu'en soit l'origine, l'AUC du score CLIF-C ACLF à l'admission était de 0,772²⁷. Enfin, dans l'étude de Sekulic et al. concernant l'ensemble des patients hospitalisés en MIR, l'AUC du score SOFA à 72 heures de l'admission était de 0,821²⁸.

Bien que les recommandations récentes de 2023 de l'*European Association for the Study of the Liver* (AESL) préconisait une évaluation séquentielle du score CLIF-C ACLF pour l'évaluation de la réponse aux thérapeutiques chez les patients hospitalisés pour une ACLF, aucunes valeurs n'étaient proposées³⁰. A notre connaissance, il n'existait pas d'étude évaluant la variation du score pronostique CLIF-C ACLF entre l'admission et après intervention thérapeutique chez les patients hospitalisés en MIR. Nos données ont mis en évidence que la majoration ainsi que l'absence d'amélioration du score CLIF-C ACLF entre l'admission et 48 heures de prise en charge en MIR était corrélée à une augmentation de la mortalité.

Notre étude ne permettait pas de mettre en évidence la supériorité pronostique du score CLIF-C ACLF sur la mortalité à 28 jours de l'admission comparé aux autres scores usuels de MIR chez les patients hospitalisés pour une ACLF. Cependant, en associant la dysfonction hépatique, l'âge et la leucocytose, le score CLIF-C ACLF semblait pertinent pour évaluer le pronostic des patients cirrhotiques. Jalan et al. avaient montré la supériorité du score CLIF-C ACLF par rapport aux scores MELD et Child-Pugh pour prédire la mortalité à 28 et 90 jours de l'admission⁹. Leur étude comprenait une comparaison de la cohorte CANONIC associée à une cohorte de patients hospitalisés pour une ACLF dans le service de MIR de l'hôpital Paul Brousse à Paris. La population étudiée rassemblait des patients présentant une ACLF de grade 1 à 3 tandis que notre étude ne comprenait aucun patient avec une ACLF de grade 1. Le faible effectif de patient présentant une ACLF de grade 1

dans notre étude pourrait expliquer cette différence de résultats. La survie des patients présentant une défaillance aiguë de cirrhose associée à une seule défaillance d'organes étant meilleure, l'effectif de patients survivants est plus grand permettant une meilleure comparaison statistique. Il est également possible que le score CLIF-C ACLF soit plus performant que les autres scores pronostiques pour les patients présentant une ACLF de bas grade.

Le score SOFA était le score pronostique privilégié par le *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) pour l'analyse de la mortalité hospitalière des patients hospitalisés pour une infection sévère avec une AUC du score SOFA à l'admission en MIR de 0,74²⁹. Nos données ont mis en évidence une AUC du score SOFA de 0,660 à l'admission en MIR et de 0,801 à 48 heures de l'admission en MIR. Sa déclinaison CLIF-SOFA et CLIF-C ACLF, créée par l'EASL-CLIF, permettait d'y adjoindre la défaillance hépatique afin de le rendre plus approprié chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique. Cependant, dans notre étude, l'intégration de la dysfonction hépatique dans le score ne permettait pas une amélioration statistique de la performance du score CLIF-C ACLF en comparaison avec le score SOFA pour prédire la mortalité.

Les recommandations les plus récentes de EASL de 2023 ont placées le score CLIF-C ACLF comme étant le meilleur score prédicteur de mortalité chez les patients cirrhotiques³⁰. Les recommandations préconisaient son utilisation pour évaluer de la mortalité à 28 jours et à plus long terme à 90 jours de l'admission.

Notre étude présentait des limites à prendre en considération. Tout d'abord, il s'agissait d'une analyse rétrospective de données collectées de manière prospective, pouvant être source de biais dans le recueil des données. Les données concernant les décisions thérapeutiques et éthiques qui ont pu influencer le devenir du patient, tel que les limitations anticipées de thérapeutiques actives ou les décisions d'arrêt des traitements invasifs ainsi que les éventuels projets de greffe hépatique, n'ont pas été recueillies. De plus, les scores pronostiques étaient évalués en lien avec la mortalité précoce à 28 jours de l'admission en MIR, sans données concernant la survie à plus long terme. Notre cohorte concernait les patients admis en MIR, nous n'avons donc pas pu inclure les patients hospitalisés pour un sepsis sans choc septique ou ayant une ACLF de grade 1 qui ont pu bénéficier de soins dans des services conventionnels ou dans l'unité de soins intensifs d'hépatogastro-entérologie.

Cette étude présentait un certain nombre d'avantages. Tout d'abord, la cohorte étudiée était en adéquation avec la population de patients cirrhotiques hospitalisés au CHU de Lille. Les

valeurs de mortalité et les performances pronostiques des scores étudiés étaient comparables avec ceux retrouvés dans la littérature permettant de conclure en une bonne validité extrinsèque de notre étude. Enfin, l'approche dynamique de comparaison des scores entre l'admission et 48 heures de l'admission pouvait représenter un outil supplémentaire à l'analyse du pronostic des patients admis en MIR pour une ACLF d'origine septique.

Conclusion

Notre étude suggérait que le score CLIF-C ACLF était un score pronostique performant pour l'évaluation des patients hospitalisés en MIR pour la prise en charge d'une ACLF d'origine septique. Il était statistiquement plus élevé dans le sous-groupe des patients non-survivants comparé au sous-groupe des patients survivants à l'admission et à 48 heures de l'admission. Un score CLIF-C ACLF ≥ 65 à l'admission, ≥ 70 à 48 heures de l'admission et une absence d'amélioration de ce score entre l'admission et 48 heures de l'admission étaient corrélés à une mortalité élevée pouvant aider dans la réflexion sur le projet de soin et la proportionnalité des thérapeutiques engagées. Le score CLIF-C ACLF n'est cependant pas statistiquement plus performant que les autres scores usuels utilisés en MIR pour prédire la mortalité à 28 jours de l'admission.

Son évaluation à plus large échelle, incluant les patients cirrhotiques hospitalisés en MIR pour une ACLF quel qu'en soit l'étiologie, pourrait permettre de confirmer la performance de cet outil d'évaluation pronostique. Une évaluation chez les patients cirrhotiques présentant une ACLF sans critère d'hospitalisation en MIR serait également intéressante à réaliser.

Bibliographie

- ¹ Vicente Arroyo et al., « Acute-on-Chronic Liver Failure: A New Syndrome That Will Re-Classify Cirrhosis », *Journal of Hepatology* 62, n° 1 Suppl (avril 2015): S131-143.
- ² Riazi, Kiarash, Hassan Azhari, Jacob H Charette, Fox E Underwood, James A King, Elnaz Ehteshami Afshar, Mark G Swain, Stephen E Congly, Gilaad G Kaplan, et Abdel-Aziz Shaheen. « The Prevalence and Incidence of NAFLD Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 7, n° 9 (septembre 2022): 851-6.
- ³ Robert J. Wong et al., « Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States », *Gastroenterology* 148, n° 3 (mars 2015): 547-55.
- ⁴ Ruben Hernaez et al., « Acute-on-Chronic Liver Failure: An Update », *Gut* 66, n° 3 (mars 2017): 541-53.
- ⁵ Yu Shi et al., « Acute-on-chronic Liver Failure Precipitated by Hepatic Injury Is Distinct from That Precipitated by Extrahepatic Insults », *Hepatology* 62, n° 1 (juillet 2015): 232-42.
- ⁶ D'Amico, Gennaro, Guadalupe Garcia-Tsao, et Luigi Pagliaro. « Natural History and Prognostic Indicators of Survival in Cirrhosis: A Systematic Review of 118 Studies ». *Journal of Hepatology* 44, n° 1 (janvier 2006): 217-31.
- ⁷ Richard Moreau et al., « Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis », *Gastroenterology* 144, n° 7 (juin 2013): 1426-1437.
- ⁸ Rajiv Jalan et al., « Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Mortality in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure », *Journal of Hepatology* 61, n° 5 (novembre 2014): 1038-47.
- ⁹ Jalan, Rajiv, Faouzi Saliba, Marco Pavesi, Alex Amoros, Richard Moreau, Pere Ginès, Eric Levesque, et al. « Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Mortality in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Journal of Hepatology* 61, n° 5 (novembre 2014): 1038-47.
- ¹⁰ J.L. Vincent et al., « The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) Score to Describe Organ Dysfunction/Failure: On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine », *Intensive Care Medicine* 22, n° 7 (juillet 1996): 707-10.

- ¹¹ Eamon P. Raith et al., « Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit », *JAMA* 317, n° 3 (17 janvier 2017): 290.
- ¹² Raith, Eamon P., Andrew A. Udy, Michael Bailey, Steven McGloughlin, Christopher MacIsaac, Rinaldo Bellomo, David V. Pilcher, et for the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). « Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit ». *JAMA* 317, n° 3 (17 janvier 2017): 290.
- ¹³ Wen-Cheng Huang et al., « Comparison of Prognosis Predictive Value of 4 Disease Severity Scoring Systems in Patients with Acute Respiratory Failure in Intensive Care Unit: A STROBE Report », *Medicine* 100, n° 39 (1 octobre 2021): e27380.
- ¹⁴ Abdelbaset Saleh et al., « Comparison of the Mortality Prediction of Different ICU Scoring Systems (APACHE II and III, SAPS II, and SOFA) in a Single-Center ICU Subpopulation with Acute Respiratory Distress Syndrome », *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 64, n° 4 (octobre 2015): 843-48.
- ¹⁵ Si-Zhe Wan et al., « Assessing the Prognostic Performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin Scores in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Large Asian Cohort from Gastroenterology Department », *Disease Markers* 2020 (17 février 2020): 1-9.
- ¹⁶ Ying Peng et al., « Child-Pugh, MELD, and ALBI Scores for Predicting the in-Hospital Mortality in Cirrhotic Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure », *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* (25 avril 2016): 1-10.
- ¹⁷ Patrick S. Kamath et W. Ray Kim, « The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) », *Hepatology* 45, n° 3 (mars 2007): 797-805.
- ¹⁸ Bo-Huan Chen et al., « Comparing Eight Prognostic Scores in Predicting Mortality of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure Who Were Admitted to an ICU: A Single-Center Experience », *Journal of Clinical Medicine* 9, n° 5 (20 mai 2020): 1540.
- ¹⁹ Kamath, Patrick S., et W. Ray Kim. « The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) ». *Hepatology* 45, n° 3 (mars 2007): 797-805.
- ²⁰ W. Ray Kim et al., « Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List », *The New England Journal of Medicine* 359, n° 10 (4 septembre 2008): 1018-26.

- ²¹ Bauer, Michael, Herwig Gerlach, Tobias Vogelmann, Franziska Preissing, Julia Stiefel, et Daniel Adam. « Mortality in Sepsis and Septic Shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 — Results from a Systematic Review and Meta-Analysis ». *Critical Care* 24, n° 1 (décembre 2020): 239.
- ²² Engelman, Cornelius, Karen Louise Thomsen, Nekisa Zakeri, Mohammed Sheikh, Banwari Agarwal, Rajiv Jalan, et Rajeshwar P. Mookerjee. « Validation of CLIF-C ACLF Score to Define a Threshold for Futility of Intensive Care Support for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Critical Care (London, England)* 22, n° 1 (10 octobre 2018): 254.
- ²³ Anand, Anil C., Bhaskar Nandi, Subrat K. Acharya, Anil Arora, Sethu Babu, Yogesh Batra, Yogesh K. Chawla, et al. « Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis ». *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 10, n° 4 (juillet 2020): 339-76.
- ²⁴ Evans, Laura, Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani, Massimo Antonelli, Craig M. Coopersmith, Craig French, Flávia R. Machado, et al. « Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 ». *Intensive Care Medicine* 47, n° 11 (novembre 2021): 1181-1247.
- ²⁵ Costa E Silva, Pedro Paulo, Liana Codes, Fernanda Ferreira Rios, Carolina Pedreira Esteve, Murilo Tavares Valverde Filho, Douglas Oliveira Carmo Lima, Geraldo Fernandes De Almeida Filho, et al. « Comparison of General and Liver-Specific Prognostic Scores in Their Ability to Predict Mortality in Cirrhotic Patients Admitted to the Intensive Care Unit ». Édité par Yu-Chen Fan. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021 (24 septembre 2021): 1-13.
- ²⁶ Perdigoto, David N., Pedro Figueiredo, et Luís Tomé. « The Role of the CLIF-C OF and the 2016 MELD in Prognosis of Cirrhosis with and without Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Annals of Hepatology* 18, n° 1 (janvier 2019): 48-57.
- ²⁷ Chen, Bo-Huan, Hsiao-Jung Tseng, Wei-Ting Chen, Pin-Cheng Chen, Yu-Pin Ho, Chien-Hao Huang, et Chun-Yen Lin. « Comparing Eight Prognostic Scores in Predicting Mortality of Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure Who Were Admitted to an ICU: A Single-Center Experience ». *Journal of Clinical Medicine* 9, n° 5 (20 mai 2020): 1540.
- ²⁸ Sekulic, Ana D., Sladjana V. Trpkovic, Aleksandar P. Pavlovic, Olivera M. Marinkovic, et Aleksandra N. Ilic. « Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients ». *Medical Science Monitor* 21 (2015): 2621-29.

²⁹ Singer, Mervyn, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djillali Annane, Michael Bauer, Rinaldo Bellomo, et al. « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) ». *JAMA* 315, n° 8 (23 février 2016): 801.

³⁰ Moreau, Richard, Marta Tonon, Aleksander Krag, Paolo Angeli, Marina Berenguer, Annalisa Berzigotti, Javier Fernandez, et al. « EASL Clinical Practice Guidelines on Acute-on-Chronic Liver Failure ». *Journal of Hepatology* 79, n° 2 (août 2023): 461-91.

Annexes

Tableau 1a – Définition des défaillances d'organes

| Défaillance d'organes | Définition |
|-----------------------|--|
| Rénale | Créatinine \geq 2 mg/dL |
| Hépatique | Bilirubine \geq 12 mg/dL |
| Coagulation | INR \geq 2,5 |
| Neurologique | Encéphalopathie grade 3 ou 4 (échelle de WH) |
| Cardiovasculaire | Utilisation de vasopresseurs |
| Respiratoire | PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 ou SpO ₂ /FiO ₂ \leq 214 |

FiO₂, fraction inspirée en oxygène ; PaO₂, pression partielle artérielle en oxygène ; SpO₂, saturation pulsée oxymétrique en oxygène ; WH, West-Heaven

Tableau 2a – Calcul du score CLIF-C OF

| Défaillance d'organes | Paramètre | 1 point | 2 points | 3 points |
|-----------------------|------------------------------------|----------------|---------------|-------------------------|
| Rénale | Créatinine | < 2 mg/dL | 2 à 3,5 mg/dL | \geq 3,5 mg/dL ou EER |
| Hépatique | Bilirubine | < 6 mg/dL | 6 à 12 mg/dL | \geq 12 mg/dL |
| Coagulation | INR | | | \geq 2,5 |
| Neurologique | Grade de l'encéphalopathie (WH) | 0 | 1 ou 2 | 3 ou 4 |
| Cardiovasculaire | PAM | \geq 70 mmHg | < 70 mmHg | Vasopresseur |
| Respiratoire | PaO ₂ /FiO ₂ | > 300 | 200 à 300 | \leq 200 |
| | SpO ₂ /FiO ₂ | > 357 | 214 à 357 | \leq 214 |

EER, épuration extra-rénale ; INR, ratio international standardisé ; FiO₂, fraction inspirée en oxygène ; PaO₂, pression partielle artérielle en oxygène ; SpO₂, saturation pulsée oxymétrique en oxygène ; WH, West-Heaven

Tableau 3a – Score de Charlson

| Comorbidité | Total (n = 151) | Vivants (n = 55) | Décédés (n = 96) | Valeur p |
|--|-----------------|------------------|------------------|----------|
| Infarctus du myocarde, n (%) | 12 (8%) | 5 (41,7%) | 7 (58,3%) | 0,76 |
| Insuffisance cardiaque congestive, n (%) | 32 (21,2%) | 13 (40,6%) | 19 (59,4%) | 0,58 |
| Maladie vasculaire périphérique, n (%) | 31 (20,5%) | 13 (41,9%) | 18 (58,1%) | 0,47 |
| Maladie cérébrovasculaire, n (%) | 12 (8%) | 4 (33,3%) | 8 (66,7%) | 1 |
| Troubles neurocognitifs, n (%) | 12 (8%) | 4 (33,3%) | 8 (66,7%) | 1 |

| | | | | |
|--|------------|------------|------------|------|
| Maladie chronique pulmonaire, n (%) | 37 (24,5%) | 14 (37,8%) | 23 (62,2%) | 0,84 |
| Connectivite, n (%) | 1 (0,7%) | 0 | 1 (100%) | N.R. |
| Maladie ulcéreuse, n (%) | 25 (16,6%) | 9 (36%) | 16 (64%) | 0,96 |
| Maladie hépatique légère, n (%) | 5 (3,3%) | 2 (40%) | 3 (60%) | N.R. |
| Diabète sans lésion organique, n (%) | 4 (2,7%) | 3 (75%) | 1 (25%) | N.R. |
| Hémiplégie, n (%) | 3 (2%) | 0 | 3 (100%) | N.R. |
| Maladie rénale modérée ou sévère, n (%) | 19 (12,6%) | 4 (21,1%) | 15 (79%) | 0,14 |
| Diabète avec lésions organiques, n (%) | 33 (21,9%) | 12 (36,4%) | 21 (63,6%) | 0,99 |
| Tumeur sans métastases, n (%) | 21 (13,9%) | 9 (42,9%) | 12 (57,1%) | 0,51 |
| Leucémie, n (%) | 3 (2%) | 0 | 3 (100%) | N.R. |
| Lymphome, n (%) | 0 | 0 | 0 | N.R. |
| Maladie hépatique modérée ou sévère, n (%) | 146 (97%) | 52 (35,6%) | 94 (64,4%) | N.R. |
| Tumeur solide métastatique, n (%) | 4 (2,7%) | 3 (75%) | 1 (25%) | N.R. |
| VIH avec SIDA, n (%) | 0 | 0 | 0 | N.R. |

VIH, virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 4a – Odds ratio des scores MELD, Child-Pugh, IGS II et SOFA à l'admission et à 48 heures de l'admission

| Scores pronostiques | Odds ratio | Intervalle de confiance à 95 % |
|---------------------|------------|--------------------------------|
| MELD H0 | 1,068 | 1,032 – 1,105 |
| MELD H48 | 1,082 | 1,043 – 1,122 |
| Child-Pugh H0 | 1,323 | 1,103 – 1,588 |
| Child-Pugh H48 | 1,486 | 1,245 – 1,775 |
| IGS II H0 | 1,038 | 1,014 – 1,062 |
| IGS II H48 | 1,057 | 1,032 – 1,082 |
| SOFA H0 | 1,184 | 1,070 – 1,311 |
| SOFA H48 | 1,320 | 1,189 – 1,466 |

AUTHOR: Name: WILLIAMSON

Surname: Erwan

Defense date: 16th of February 2024

Thesis title: Assessment of the CLIF-C ACLF prognostic score in cirrhotic patients hospitalized in Intensive Care Unit for severe infection

Thesis - Medicine - Lille 2024

Classification framework: Intensive Care Unit – Hepato-gastroenterology

Diplôme : Médecine Intensive et Réanimation

Keywords: CLIF-C ACLF, cirrhosis, prognostic score

Objective: Cirrhotic patients hospitalized in Intensive Care Unit (ICU) for severe infection have a high mortality rate. The objective of our study was to evaluate the performance of the CLIF-C ACLF prognostic score at admission and 48 hours after admission in ICU to predict 28-day mortality.

Methods: Single-center observational and retrospective cohort study carried out in the ICU department of Lille's University Hospital. All cirrhotic patients hospitalized in ICU for acute decompensation of cirrhosis of infectious origin with at least one organ failure were included. CLIF-C ACLF, SOFA, MELD, Child-Pugh and IGS II scores were evaluated at admission and 48 hours after admission. The different statistical performances of the scores were calculated and areas under the score curve were compared.

Results: 151 patients were included. CLIF-C ACLF score was statistically higher in non-survivor subgroup than survivors on admission (62.2 ± 8.4 vs 56.1 ± 7.9 ; $p = 0.0001$) and 48 hours after admission (62.8 ± 11 vs 52.7 ± 10.2 ; $p < 0.0001$). The CLIF-C ACLF Odd Ratio was 1.09 (1.04 – 1.14 ; IC 95%) at admission and 1.09 (1.05 – 1.13 ; IC 95%) 48 hours after admission. A CLIF-C ACLF score ≥ 65 on admission and ≥ 70 points 48 hours after admission allowed a good prediction of 28-days mortality (PPV > 90%). CLIF-C ACLF score was not statically superior than SOFA, MELD, Child-Pugh, and IGS II scores in predicting 28-day mortality. Lack of improvement or worsening in CLIF-C ACLF score between admission and 48 hours of admission was statistically related to increased mortality.

Conclusion: Cirrhotic patients hospitalized in ICU for acute-on-chronic liver failure of infectious origin have a high mortality. The CLIF-C ACLF score had an acceptable performance in predicting mortality 28 days after admission. This score could help physicians in the decisions of the treatment undertaken.

Jury composition:

President: Mr Professor Julien POISSY

Assessors: Mrs Doctor Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Mrs Doctor Clémentine LEVY

Thesis Director: Mr Doctor Laurent ROBRIQUET

AUTEUR : Nom : WILLIAMSON

Prénom : Erwan

Date de soutenance : 16 février 2024

Titre de la thèse : Évaluation du score pronostique « CLIF-C ACLF » chez les patients cirrhotiques hospitalisés en Médecine Intensive et Réanimation pour une infection sévère

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation – Hépatogastroentérologie

DES + FST/option : Médecine Intensive et Réanimation

Mots-clés : CLIF-C ACLF, cirrhose, score pronostique

Objectif : Les patients cirrhotiques hospitalisés en Médecine Intensive et Réanimation (MIR) pour une infection sévère présentent une mortalité élevée. L'objectif de notre étude était d'étudier la performance du score pronostique CLIF-C ACLF à l'admission et à 48 heures de l'admission en MIR pour prédire la mortalité à 28 jours.

Méthode : Étude de cohorte observationnelle et rétrospective monocentrique réalisée dans le service de MIR du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille. Tous les patients cirrhotiques hospitalisés en MIR pour une décompensation aiguë de cirrhose d'origine infectieuse avec au moins une défaillance d'organes étaient inclus. Les scores CLIF-C ACLF, SOFA, MELD, Child-Pugh et IGS II étaient calculés à l'admission et à 48 heures de l'admission. Les différentes performances statistiques des scores étaient calculées et les aires sous la courbe des scores étaient comparées.

Résultats : 151 patients ont été inclus. Le score CLIF-C ACLF était statistiquement plus élevé dans le sous-groupe des patients non-survivants versus les survivants à l'admission ($62,2 \pm 8,4$ vs $56,1 \pm 7,9$; $p = 0,0001$) et à 48 heures de l'admission ($62,8 \pm 11$ vs $52,7 \pm 10,2$; $p < 0,0001$). L'Odd Ratio du CLIF-C ACLF était de 1,09 (1,04 – 1,14 ; IC 95 %) à l'admission et de 1,09 (1,05 – 1,13 ; IC 95 %) à 48 heures de l'admission. Un score CLIF-C ACLF ≥ 65 à l'admission et ≥ 70 points à 48 heures de l'admission permettait une bonne prédiction de la survenue du décès à 28 jours (VPP > 90%). Le score CLIF-C ACLF n'était pas statistiquement plus performant que les scores SOFA, MELD, Child-Pugh et IGS II pour prédire la mortalité à 28 jours. L'absence d'amélioration ou l'aggravation du score CLIF-C ACLF entre l'admission et 48 heures de l'admission était statistiquement lié à augmentation de la mortalité.

Conclusion : Les patients cirrhotiques hospitalisés en MIR pour une décompensation aiguë de cirrhose d'origine infectieuse présentaient une mortalité élevée nécessitant une évaluation pronostique précoce. Le score pronostique CLIF-C ACLF était performant pour prédire la mortalité à 28 jours de l'admission. Notre étude suggérait que le score CLIF-C ACLF était un outil pronostique utile pour définir les objectifs thérapeutiques et participer à une réflexion sur le projet de soins et la proportionnalité des thérapeutiques engagées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Julien POISSY

Assesseurs : Madame la Docteure Erika PARMENTIER-DECRUCQ

Madame la Docteure Clémentine LEVY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Laurent ROBRIQUET