

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année 2020

N°2020-121

**ETUDE DE LA MORTALITE EN FONCTION DES SCORES
PREDICTIFS, CRITERES CLINIQUES ET PARACLINIQUES
DES PATIENTS CIRRHOTIQUES ADMIS EN REANIMATION
CHIRURGICALE AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE D'AMIENS ENTRE 2015 ET 2019**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

ANESTHESIE-REANIMATION

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE LUNDI 28 SEPTEMBRE 2020

PAR

Madame Emeline COURTHAUDON

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre-Yves MACQ

A mon Maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef de service d'Anesthésie

Chef du service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie-Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.

Merci pour votre enseignement lors de mon passage en Réanimation Chirurgicale.

Veuillez y trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., PHD

Chef de service de Chirurgie Digestive (Pôle DRIME)

Chef de service de l'Unité Médico-Chirurgicale Ambulatoire (UMCA)

Responsable Unité de Recherche UPJV UR 7518 SSPC (Simplification des Soins des Patients chirurgicaux Complexes)

CHU Amiens-Picardie

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépto-Gastroentérologue)

Chef du Service d'Hépto-Gastroentérologie

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Directeur Adjoint Laboratoire GRAP INSERM U1247

Président du CRBSP CHU Amiens

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.

Je regrette de ne pas avoir pu bénéficier de votre enseignement pratique en stage.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et directeur,

Monsieur le Docteur Pierre-Yves MACQ

Assistant spécialiste

(Anesthésie-Réanimation)

Service de Réanimation Chirurgicale

Merci d'avoir accepté de m'accompagner et de me guider dans ce travail. Merci pour ton investissement dans ce projet. Merci pour ton soutien, ta patience à chaque étape, ta disponibilité et surtout ton calme olympien en toutes circonstances !

Merci pour la qualité de ton enseignement lors de mon passage en Réanimation Chirurgicale.

Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié.

REMERCIEMENTS :

A mes parents, pour m'avoir accompagnée, encouragée à chaque petite ou grande étape, à chaque découverte. Pour m'avoir permis d'accomplir ce rêve. Merci pour votre soutien et votre amour, même et surtout quand vous aviez du mal à comprendre ce que je vivais. Et merci de m'avoir toujours encouragée à croire en moi.

A Florine et Lucine, pour nos discussions, nos blagues toujours hilarantes, nos premiers pas dans la vie d'adulte. Pour la force que vous montrez à suivre votre chemin, chacune de votre côté, surtout quand ce n'est pas facile et parfois inattendu. Je suis fière de vous et fière d'être votre sœur.

A Mamick, pour tes remarques toujours pertinentes et directes, ton accueil toujours joyeux et chaleureux quand je m'invite chez toi, ton énergie infatigable et la force que tu montres à chaque instant.

A Papy et Mamy, j'aurais tellement aimé que vous soyez là pour partager cette étape, je sais que vous l'attendiez. Et je n'ai jamais douté que vous étiez fiers de moi. Vous me manquez.

A la famille Hersen, Bénédicte, Stéphane, Véronique et les cousins : Dorian, Eugénie, Pierre-Louis, Eléonore, Paul-Emile, Cyprien. Pour nos fous rires et nos retrouvailles parfois au bout du monde, pour les fêtes de Noël.

A la famille Courthaudon : Jean-Luc, Astrid, Marie-Alix et Louis-Axel, pour les discussions autour du feu à Nicey ou dans le jardin de La Baule, et toutes les fêtes de famille et étapes partagées durant toutes ces années.

A Maëlis, pour nos discussions sans filtre. A Corentin, pour nos fous rires.

Aux autres amis des scouts : Solène, Anabelle, Rozenn, MT, Marjolaine. Merci d'avoir été toutes ces années ma bouffée d'oxygène, pour tous les projets que nous avons construits, parfois fous, improbables. Pour ces incroyables souvenirs. Merci pour la richesse que vous m'apportez toujours, par un regard parfois si différent.

Aux jeunes et chefs que j'ai accompagnés au cours de ces années. Merci de m'avoir fait grandir, réfléchir, de m'avoir poussée par votre incroyable soif de découvrir à me dépasser sans cesse. A tout ceux qui m'ont accompagnée, guidée, formée.

Aux Scouts et Guides d'Amiens pour m'avoir accueillie si chaleureusement et pour tous nos fous rires et soirées à refaire le monde (et parfois on travaille un peu) de ces dernières années. Particulièrement au pôle pédagogique, à Henri, pour nos indispensables discussions médicales, mais aussi à Iris, Magali, JB. A bientôt !

A Clémence, pour notre amitié d'enfance dure encore, c'est toujours un plaisir de te retrouver pour partager les dernières nouvelles de nos vies pendant des heures.

Joséphine, merci pour nos soirées entre filles à refaire le monde.

A mes copains d'externat : Juliette, Eglantine, Raphaël, sans oublier Chloé et Domitille : On a fini par y arriver, enfin ! Que de chemin parcouru depuis la P1, et nos premiers stages d'externat à St Antoine !

A Marlène, Lina, Eliza, depuis les premiers pas en Picardie et pour toutes les découvertes, les progrès, les moments de doutes et les mille questions, vous étiez là.

A Benjamin et Amaury, pour votre binôme improbable, entre coiffures tendances, gestion des terres agricoles, et expertise en ALR.

A toute la promo 2015 : Marine, Magali, Chloé, Yohan, Barnabé, Léo, Rayan, Guillaume, Julie, Sofiane, ça a été un plaisir d'avancer à vos côtés pendant ces cinq années.

Aux plus jeunes co-internes, rencontrés au hasard de stages et de gardes, et de discussions animées au 3^{ème}.

A Stéphane, Matthieu, Jérémie, Marie, David, Elodie, Pierre, Romain, Lucie, Marie-Anaïs, Pierre, Florent, Loïc, Otilie, Volker, Amandine, Rachid, Louise, Stéphanie, Léonie, Nacim, et tous les anesthésistes-réanimateurs du CHU, merci pour votre enseignement patient, pour m'avoir guidée avec bienveillance depuis les premiers pas. Merci de m'avoir transmis votre passion, votre rigueur et toutes vos petites astuces au cours de ces années.

A Faïza et Amélie, qui m'ont fait découvrir l'anesthésie.

Merci M. Tinturier, pour votre maîtrise inégalée de Clinisoft.

A toutes les équipes paramédicales qui m'ont tellement appris : la réanimation de Compiègne, le bloc de Beauvais, tous les IADEs du bloc opératoire du CHU, aux équipes de Réanimation chirurgicale et CTV, aux équipes du SMUR.

A Gabrielle et à toutes les secrétaires pour votre sourire en toutes circonstances.

A Arthur, pour avoir chuchoté à l'oreille d'Excel, et pour tout le reste.

Et à tous ceux qui me demandent encore « Tu n'es toujours pas Docteur ? »

Table des matières

REMERCIEMENTS :	13
ABRÉVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
1. Le foie	19
2. La cirrhose.....	19
3. Complications de la cirrhose	20
4. Notre étude	21
MATÉRIEL ET MÉTHODES	22
1. Schéma de l'étude.....	22
2. Recueil des données	23
3. Analyse statistique	24
RÉSULTATS	25
1. Population :	25
2. Caractéristiques des patients.....	26
3. Scores pronostiques de la population.....	27
4. Etiologie de la maladie cirrhotique	27
5. Motif d'hospitalisation	27
6. Mortalité en réanimation.....	28
7. Mortalité et survie à six mois.....	34
DISCUSSION	45
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52
RÉSUMÉ	56

ABRÉVIATIONS

ACLF : Acute-on-Chronic Liver Failure

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIF-SOFA : Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment

DS : Déviations Standards

GCS : Glasgow Concience Scale: Echelle de conscience de Glasgow

IGS II : Index de Gravité Simplifié II = SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : Internationalized Normalized Ratio

MELD : Model for End-Stage Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic Steato Hepatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RFE : Recommandation Formalisées d'Experts

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SOFA Score : Sequential Organ Failure Assessment Score

TP : Taux de prothrombine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

1. Le foie

Le foie est un organe intra-abdominal responsable de nombreuses fonctions physiologiques. Il assure par des sécrétions endocrines la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, la synthèse de l'albumine et des facteurs de coagulation ; et par des sécrétions exocrines la production des enzymes pancréatiques et acides biliaires. Il joue également un rôle actif dans l'épuration des toxiques et le métabolisme des médicaments [1].

2. La cirrhose

La cirrhose hépatique est la conséquence des maladies chroniques du foie [2]. Elle est définie histologiquement par l'altération de l'architecture hépatique avec le remplacement de la structure saine par des lésions de fibrose et des nodules de régénération atypiques qui entraînent un retentissement sur les fonctions hépatiques.

Historiquement le diagnostic de cirrhose reposait sur un examen histologique [3]. Plus récemment, des tests non invasifs ont été mis au point et sont recommandés en première intention pour évaluer la fibrose dans les maladies chroniques les plus courantes [4, 5].

Le diagnostic peut être fait dans une situation chronique : cirrhose « compensée », ou à l'occasion d'une complication de cirrhose : cirrhose « décompensée ». Dans le cas des cirrhoses décompensées, des éléments cliniques, biologiques et radiologiques évocateurs permettent le diagnostic sur un faisceau d'arguments.

Les principales causes de maladie cirrhotique en France chez l'adulte sont : la consommation alcoolique (50 à 75 %), l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (15 à 25 %) ou par le virus de l'hépatite B (VHB) (5 %) [6], plus rarement une maladie stéatosique non alcoolique (NASH : Non Alcoholic Steato-Hepatitis), cette cause étant en augmentation [7], ou d'autres causes (hépatite auto-immune, hémochromatose, autre maladie métabolique).

Cette pathologie touche entre 200 000 et 400 000 personnes en France [8], sa prévalence étant difficile à évaluer en raison de son caractère longtemps asymptomatique, ce chiffre est probablement sous-estimé. Elle est en cause dans 8/100 000 décès en France en 2014 selon les chiffres de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le nombre de décès est évalué à 15 000/an [6].

La quantité de séjour hospitaliers et le coût induits par cette pathologie augmentent au cours du temps aux Etats-Unis [9] et au Royaume-Uni [10]. En France, les coûts de santé dus à l'intoxication alcoolique représentaient plus de 4 millions de dollars en 2006 [11].

Plusieurs scores sont utilisés pour évaluer le pronostic de la cirrhose. Ils peuvent être calculés plusieurs fois au cours du temps en fonction de l'évolution de la maladie. Le score de Child-Pugh modifié [12] est le plus utilisé et le plus ancien, il permet de prédire la mortalité à un et deux ans en fonction de critères cliniques (encéphalopathie hépatique, ascite) et biologiques (TP : taux de prothrombine, bilirubine, albumine). Le score de MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [13] est calculé par une fonction logarithmique à partir de la bilirubinémie, de la créatininémie et de l'INR (Internationalized Normalized Ratio). Il permet de s'affranchir de la part subjective présente dans le score de Child-Pugh et est également utilisé pour définir les patients candidats à une prise en charge par transplantation hépatique.

3. Complications de la cirrhose

Les multiples complications engendrées par cette pathologie peuvent être sévères et menacer le pronostic vital. Hémorragies digestives, infection du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal, encéphalopathie hépatique, troubles de coagulation, carcinome hépato-cellulaire sont les principales conséquences de l'évolution de la maladie cirrhotique.

Leur apparition peut être synchrone et le diagnostic d'une décompensation peut être un mode d'entrée dans la maladie.

La cirrhose est un facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation [14]. Cependant la mortalité des patients cirrhotiques en réanimation diminue au cours des années avec l'évolution des thérapeutiques (64% de décès chez des patients cirrhotiques en 1988 [15] puis 53 % en 2004 [16]) et cette tendance a été observée encore récemment, comme entre 2010 et 2015 en Australie et Nouvelle-Zélande [14].

L'admission en soins intensifs peut être due à une complication de la cirrhose ou à une pathologie intercurrente. Cette pathologie différente risque d'entraîner une décompensation de la maladie cirrhotique, d'emblée ou au cours de la prise en charge en réanimation, aggravant le pronostic des patients.

Une entité clinique récemment décrite : l'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) est définie comme une décompensation aigüe de la cirrhose associée à une ou des défaillances d'organes.

Elle est calculée par le score CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment) et permet de prédire la mortalité des patients atteints de cirrhose en réanimation [17].

D'autres scores sont utilisés en réanimation pour décrire la gravité des patients pris en charge et prédire leur devenir en fonction de la gravité initiale mais également de leurs principaux antécédents. Il s'agit du score IGS II (Index de Gravité Simplifié II) ou SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) [18], du score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [19], du score de défaillance d'organe SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [20], et de la version adaptée pour les patients présentant une pathologie hépatique: le CLIF-SOFA [17].

Ces scores ont montré leur supériorité dans la prédiction du devenir des patients cirrhotiques en réanimation comparés aux scores de Child-Pugh et de MELD [21] mais ne permettent pas d'établir un algorithme fiable pour guider l'admission de ces patients en réanimation [22].

L'hospitalisation en service de réanimation est un facteur aggravant pour le pronostic de la maladie : les patients cirrhotiques ont un mauvais pronostic à court et moyen terme après une hospitalisation en réanimation, avec un taux de mortalité de 42,7% en soins critiques et de 75% à six mois selon l'étude de Weil et al [23].

4. Notre étude

Nous avons réalisé une étude au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens afin de dresser un tableau de l'épidémiologie des patients cirrhotiques admis en réanimation. Nous nous sommes demandé si l'évaluation de la sévérité du patient par les scores de gravité, les variables cliniques et biologiques à l'entrée en réanimation, dans les premières 24h de prise en charge et lors de l'évolution permet de prédire la mortalité de ces patients en réanimation. Nous nous sommes également intéressés à la survie de ces patients six mois après leur prise en charge.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Schéma de l'étude

Cette étude épidémiologique monocentrique rétrospective observationnelle a été réalisée au CHU d'Amiens, sur une période de cinq ans entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2019.

Recrutement des patients :

Nous avons inclus tous les patients :

- Hospitalisés en Réanimation Chirurgicale au CHU d'Amiens Picardie.
- Souffrant d'une hépatopathie cirrhotique, diagnostiquée avant ou pendant le séjour en réanimation.
- Quel que soit le motif d'admission en Réanimation Chirurgicale.
- Tous les patients inclus sont majeurs.

Les patients suivants ont été exclus :

- Ceux dont le diagnostic de cirrhose n'était pas connu avant l'hospitalisation ni posé grâce à une analyse histologique ou à un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.
- Ceux dont les données absentes sur le logiciel de réanimation ne permettaient pas le recueil de données.

Le recueil des données a été effectué à partir des comptes-rendus d'hospitalisation de Réanimation Chirurgicale. Les mots-clés « cirrhose » et « cirrhotique » ont été utilisés pour la recherche informatique.

Le recueil des données a été effectué rétrospectivement à partir des logiciels informatiques du CHU d'Amiens, DxCare™ et Clinisoft™.

2. Recueil des données

Le recueil des données a porté sur :

- les données démographiques : le sexe, l'âge, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et les principaux antécédents.
- la pathologie cirrhotique : étiologie et score de gravité de Child-Pugh avant l'hospitalisation si disponibles.
- le motif d'admission en Réanimation Chirurgicale.
- le caractère urgent ou programmé de l'admission en réanimation.
- variables cliniques à J1 : tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, ventilation invasive ou non, fraction inspirée en oxygène, traitement par catécholamines, température, score de Glasgow (GCS : Glasgow Conscience Scale), diurèse.
- variables biologiques à J1 : pH, pression artérielle en oxygène, réserve alcaline, natrémie, kaliémie, urémie, créatinémie, bilirubinémie, leucocytes, hématocrite, plaquettes, TP, INR.
- les scores de gravité calculés à partir des données recueillies : le score IGS 2, le score APACHE II, le score de Charlson, le score de MacCabe, le score SOFA, le Score CLIF-SOFA.
- les scores d'évaluation hépatologiques calculés à partir des données recueillies : le score de Maddrey et de MELD.
- l'évolution du patient : la durée de séjour, la mortalité en réanimation, hospitalière ou au cours de la durée du recueil de données.
- les thérapeutiques mises en place lors de l'hospitalisation en réanimation : ventilation invasive, traitement par catécholamines, épuration extra-rénale.
- la survie à six mois : en fonction du suivi au sein de l'hôpital. Pour les patients qui n'ont pas été suivis au sein du CHU, la survie à six mois a été recherchée en contactant les services de gastro-entérologie ou le médecin traitant pour connaître leur devenir.

3. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio TM version 1.3.1056.

Les résultats sont présentés en moyenne +/- déviation standard (DS) ou en pourcentage (nombre d'occurrences).

La normalité de la distribution des variables a été testée par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type ou médiane (25-75ème percentile) selon la distribution normale ou non des valeurs mesurées.

Pour déterminer l'existence de facteurs de risque de mortalité en réanimation, deux groupes de patients ont été constitués selon la mortalité ou non en réanimation.

Secondairement, pour déterminer l'existence de facteurs de risque de mortalité à plus long terme, deux groupes ont été constitués selon une mortalité ou non à six mois.

Les groupes de patients ont été comparés par le test de χ^2 en cas de variables qualitatives, par un test t de Student pour les variables quantitatives avec une dispersion normale ou d'un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives ne suivant pas une dispersion normale.

La survie à six mois a été comparée par une courbe actuarielle de Kaplan-Meier avec un test de Log Rank.

Une régression logistique a été réalisée en fonction des critères clinico-biologiques à l'admission en réanimation ayant une différence significative sur la mortalité avec des valeurs de $p < 0,10$ afin de rechercher des critères indépendants de mortalité en réanimation à l'admission.

Un modèle de Cox multivarié a été construit afin de mettre en évidence les facteurs indépendants de mortalité à six mois de cette cohorte. Les critères analysés ont été choisis parmi les critères avec un impact significatif sur la mortalité à six mois avec des valeurs de $p < 0,10$. Les Hazard ratio ajustés et les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

RÉSULTATS

1. Population :

Entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019, 265 dossiers ont été retrouvés. Parmi ces séjours, 12 patients n'ont pas été inclus (diagnostic de cirrhose infirmé, pas de certitude diagnostique).

253 séjours ont été retenus pour l'analyse de cette étude, concernant 217 patients. 17% des patients ont été hospitalisés plusieurs fois, soit 36 patients.

Durant ces cinq années, 3487 patients ont été hospitalisés dans le service de Réanimation Chirurgicale. Les patients cirrhotiques représentaient donc 7% des patients admis dans le service.

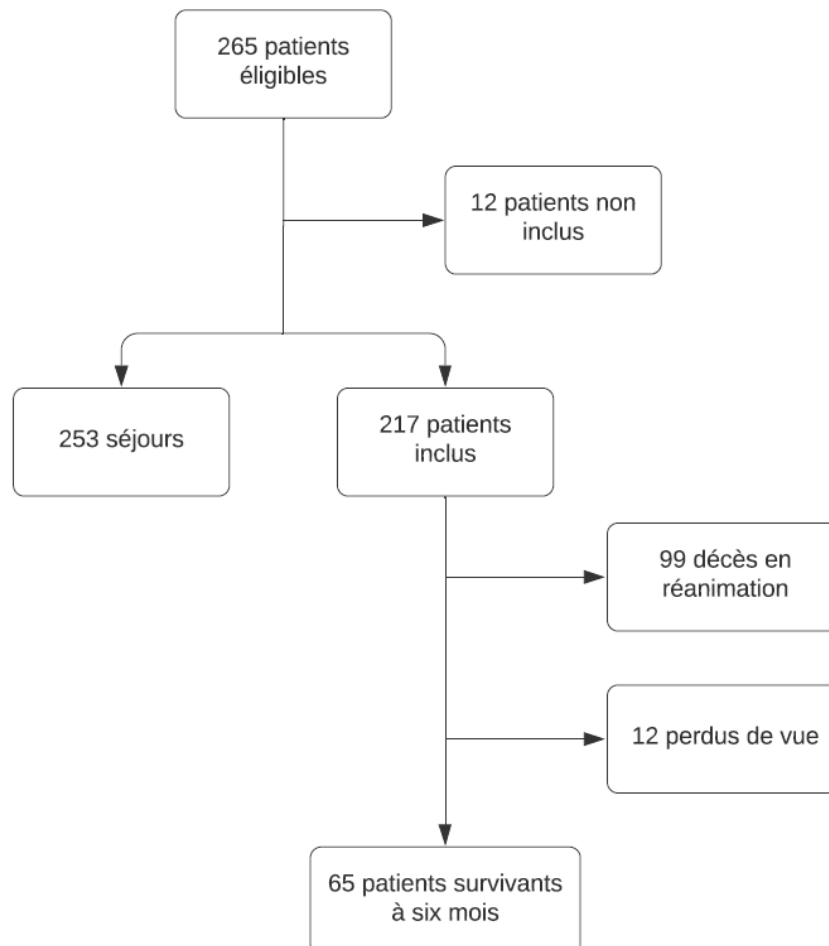


Figure 1: Diagramme de flux

2. Caractéristiques des patients

Les données démographiques et les principaux antécédents de la population de l'étude étaient réparties comme présenté dans le tableau 1 :

	Patients (n=253)
Age	60 [54 ; 67]
Sexe : Hommes	182 (72%)
IMC médian (kg/m ²)	27 [23 ; 31]
Obésité (IMC>30kg/m ²)	79 (31%)
Durée de séjour médiane (jours)	5 [2 ; 11]
Pathologie coronarienne	37 (15%)
Insuffisance rénale chronique	27 (11%)
Diabète	86 (34%)
Cancer	61 (24%)
Dont métastatiques	14 (6%)
BPCO	66 (26%)
Pathologies vasculaires	37 (15%)
Immunodépression	7 (3%)
Maddrey	33 [33 ; 33]
MELD	45 [41 ; 50]
Charlson	6 [4 ; 8]
IGS II	54 [23 ; 31]
APACHE II	53 [42 ; 54]
SOFA	9 [8 ; 11]
CLIF-SOFA	11 [9 ; 14]

Tableau 1: Caractéristiques de la population de l'étude. Les valeurs sont données en médiane (25-75^{ème} percentiles) et n= (%). IMC : indice de masse corporelle, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.

3. Scores pronostiques de la population

Le score de Child était réparti comme suit : 17% de Child A (soit 36 patients), 29% de Child B (soit 63 patients) et 23% de Child C (soit 49 patients). Il est à noter que 32% des patients (soit 69 patients) n'avaient pas été évalués avant leur hospitalisation en réanimation et le score de Child avant l'hospitalisation était donc inconnu.

4. Etiologie de la maladie cirrhotique

L'étiologie de la cirrhose était l'alcool pour 84% des patients (183 patients). Une NASH était la cause de la cirrhose pour 22% des patients inclus (47 patients). Les patients cirrhotiques suite à une infection par le VHB représentaient 1% des patients (3 patients) et le VHC était responsable de 4% des cirrhoses (8 patients).

11% des patients (soit 24 personnes) présentaient des cirrhoses d'autres origines, (hémochromatose, cause inconnue ou autre).

16% des patients présentaient une cirrhose mixte de cause éthylique et NASH, soit 35 personnes.

5. Motif d'hospitalisation

Sur les 253 admissions de patients cirrhotiques entre 2015 et 2019, 78% des patients (soit 198) étaient hospitalisés pour un motif médical et 22% (55) pour un motif chirurgical ; 94% (238) des patients ont été pris en charge en urgence. Toutes les prises en charge programmées concernaient des patients chirurgicaux.

La durée médiane de séjour était de 5 jours (2-11).

Un choc hémorragique a justifié 26% des admissions (66 patients). Ces hémorragies avaient une origine digestive pour la plupart : 19% des admissions, (soit 48 patients), majoritairement sur des ruptures de varices œsophagiennes (13% soit 32 patients).

Les chocs septiques représentaient 23% des admissions (59 patients), principalement d'origine digestive : 8% des admissions (20 patients) étaient dues à des péritonites, les autres chocs septiques d'origine digestive concernaient 3% des patients (8). Les autres causes principales étaient les pneumopathies qui représentaient 4% des admissions (11 patients).

Une défaillance neurologique a motivé l'admission en réanimation de 14% des patients (36 personnes), incluant 2% des admissions pour des hémorragies intracrâniennes (4). La majorité

des défaillances neurologiques initiales étaient liées à une encéphalopathie hépatique lors d'un épisode de décompensation de cirrhose : 6% des admissions, soit 15 patients.

Une décompensation grave de cirrhose a été le motif principal d'admission en réanimation pour 5% des patients (13).

Parmi les autres causes d'admission en réanimation, il a été retrouvé une défaillance respiratoire pour 13% des patients (34 patients), un arrêt cardio-respiratoire récupéré dans 5% des admissions (12 patients), un choc sans étiologie définie pour 3% (8 patients), une insuffisance rénale aiguë pour 2% des patients (4), les causes plus rares étant inférieures à 1% des admissions : un polytraumatisme pour 2 patients, un épisode de décompensation cardiaque pour 1 patient, une pancréatite aiguë pour 1 patient et une ischémie mésentérique pour 1 patient.

Certains patients ont séjourné en réanimation de manière programmée après une procédure chirurgicale lourde : 6% des patients (soit 15). Parmi celles-ci, on retrouvait majoritairement des procédures de chirurgie hépatique : 3% des admissions totales (7 patients) ou digestive : 2% (6).

6. Mortalité en réanimation

Mortalité

Sur les 253 séjours, 39% des patients (soit 99 personnes) sont décédés en réanimation. 16% des patients (40) sont décédés lors de l'hospitalisation après la sortie de réanimation.

Au total, 55% des patients (soit 139) sont décédés lors de leur hospitalisation.

Parmi les patients hospitalisés pour des motifs médicaux, 43% des patients sont décédés (soit 85). Parmi les patients hospitalisés pour des motifs chirurgicaux, 25% (soit 14 personnes) sont décédés ($p=0,02$). Les patients médicaux présentaient donc une mortalité significativement plus élevée que les patients hospitalisés pour des motifs chirurgicaux.

Parmi les 15 patients hospitalisés de manière programmée, il a été observé 6% de décès (un patient). Parmi les patients hospitalisés en urgence, on notait 41% de décès (soit 98), $p=0,008$.

Parmi les hommes hospitalisés en réanimation, 37% des patients sont décédés (67 patients), le taux de mortalité chez les femmes étant de 45% (32 patientes). La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative ($p=0,23$).

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre les patients survivants et décédés

Les caractéristiques cliniques et biologiques ainsi que les moyennes des scores pronostiques lors de l'admission dans le service ont été comparées entre les patients survivants ou décédés au cours de leur prise en charge en réanimation comme présenté dans le tableau 2.

	Survivants	Décédés	p
Age (années)	61 ± 10	59 ± 11	0,25
IMC (kg/m ²)	27,7 ± 65	28.5 ± 7,2	0,45
Créatininémie (μmol/L)	130 ± 119	199 ± 135	<0,01
Bilirubinémie (mg/ml)	89 ± 119	179 ± 187	<0,01
TP (%)	43 ± 17	29 ± 17	<0,01
pH	7,36 ± 0,14	7,17 ± 0,2	<0,01
IGS II	47 ± 14	70 ± 18	<0,01
SOFA	9 ± 2	10 ± 2	<0,01
APACHE II	52 ± 4	51 ± 3	<0,01
CLIF-SOFA	10 ± 3	13 ± 3	<0,01

Tableau 2: Caractéristiques des patients survivants ou décédés au cours de leur prise en charge en réanimation obtenues avec les tests de Student et Wilcoxon. Les valeurs sont données en moyenne ± déviations standards.

Mortalité en fonction de l'étiologie de la cirrhose

La mortalité des patients admis souffrant d'une cirrhose d'origine alcoolique était de 39% (83 décès), celle des patients souffrant d'une cirrhose sur NASH était de 42% (23 décès). Les patients dont la cirrhose était mixte : due à une intoxication éthylique et une NASH, présentaient une mortalité de 38% (15 décès). Les patients souffrant d'une cirrhose secondaire à une infection par le VHB présentaient une mortalité de 75% (3 décès), ceux infectés par le VHC une mortalité de 22% (2 décès) et ceux dont la cirrhose était due à une autre cause, une mortalité de 32% (8 décès). La différence entre les groupes était statistiquement significative, p=0,04.

Mortalité en réanimation en fonction des thérapeutiques à l'admission

Les patients ayant nécessité une ventilation invasive en réanimation représentaient 73% des patients admis dans l'étude (soit 185). La médiane de durée de ventilation était de 5 jours (2-11).

Les patients ayant nécessité un support ventilatoire invasif à l'admission présentaient une mortalité de 51% (94 patients) au cours de leur séjour en réanimation alors que les patients en ventilation spontanée avaient une mortalité de 7% (5 décès), $p < 0,01$.

Les patients ayant nécessité un support catécholaminergique par noradrénaline dès leur prise en charge sont décédés à 48% (94 patients) alors que les patients initialement stables sur le plan hémodynamique présentaient une mortalité à 8% (5 décès), $p < 0,01$.

Les patients transfusés au cours de leur prise en charge en réanimation avaient une mortalité de 48% (72 décès), alors que ceux n'ayant pas nécessité de transfusion présentaient une mortalité de 26% (27 patients), $p < 0,01$.

Les patients présentant une insuffisance rénale lors de leur séjour en réanimation avaient une mortalité au cours de leur séjour de 54% (90 décès), alors que les patients ne présentant pas de défaillance rénale au cours du séjour avaient une mortalité de 10% (9 décès), la différence étant significative ($p < 0,01$).

Au cours de la prise en charge, 28% des patients (70), ont bénéficié d'une épuration extra-rénale au cours de leur hospitalisation en réanimation. Ces patients nécessitant une épuration extra-rénale au cours de l'hospitalisation en réanimation sont décédés à 89% (62 décès). Les autres patients présentaient un taux de mortalité de 20% (37 décès), la différence étant statistiquement significative ($p < 0,01$).

Mortalité en fonction des motifs d'hospitalisation

Les patients hospitalisés en réanimation pour un choc hémorragique avaient une mortalité de 39% (26 patients). Les patients admis pour un choc septique présentaient une mortalité de 42% (25 décès). Les patients hospitalisés pour une défaillance neurologique avaient une mortalité de 39% (14) et les patients admis pour une défaillance respiratoire une mortalité de 29% (10 décès).

Les patients dont la décompensation de la maladie cirrhotique était le motif d'entrée en réanimation avaient une mortalité de 38% (5 patients).

Les autres motifs d'hospitalisation étaient associés à une mortalité au cours du séjour de 42% (19 décès).

La différence entre les différents groupes n'était pas significative : $p = 0,88$.

Mortalité en fonction des variables cliniques et biologiques à J1

Le pH artériel médian des patients à l'entrée en réanimation était de 7,29. Le taux de mortalité des patients ayant un pH inférieur à 7,20 était de 76% (52), celui des patients ayant un pH supérieur était de 25% (47), la différence étant significative ($p < 0,01$).

Le TP médian des patients à l'entrée en réanimation était de 36%. Les patients présentant un TP inférieur à 50% à l'entrée en réanimation avaient un taux de mortalité de 44% (87 décès), alors que les patients dont le TP était supérieur avaient un taux de mortalité de 21% (12 décès), la différence étant significative ($p < 0,01$).

Les patients admis en réanimation au cours de l'étude avaient une diurèse médiane de 0.15ml/kg/h au cours de la première journée de prise en charge. Les patients présentant une diurèse inférieure à 0,3ml/kg/h durant les premières 24 heures, avaient une mortalité de 44% (82 décès). Les patients dont la diurèse était supérieure à ce seuil avaient un taux de mortalité de 26% (17 décès), la différence étant significative ($p = 0,01$).

Le GCS médian des patients à la prise en charge en réanimation était de 14/15. Les patients présentant un score de Glasgow inférieur à 8, correspondant à une défaillance neurologique majeure, à la prise en charge, avaient une mortalité de 63% (44 décès) alors que les patients ne présentant pas de telle défaillance neurologique avaient une mortalité de 30% (55 décès), la différence étant significative ($p < 0,01$).

Les patients ne nécessitant pas de support catécholaminergique par noradrénaline le premier jour de prise en charge présentaient une mortalité en réanimation de 15% (10 décès) alors que les patients défaillants sur le plan hémodynamique sont décédés à 48% (89 décès), la différence était significative ($p < 0,01$).

Après analyse en régression logistique, nous avons cherché à identifier les facteurs de risques indépendants de mortalité en réanimation, présentés dans le tableau 3.

	Odd Ratio	IC 95%	p
Diurèse <0.3ml/kg/h	1,06	[0,94 ; 1,20]	0,35
pH<7.20	1,51	[4,55 ; 18,90]	<0,01
TP<50%	1,06	[0,93 ; 1,20]	0,39
Noradrénaline	1,28	[1,14 ; 1,44]	<0,01
GCS<8	1,51	[1,12 ; 1,41]	<0,01

Tableau 3: Facteurs indépendamment associés au pronostic des patients après analyse en régression logistique. IC 95% : intervalle de confiance à 95 %.

Mortalité en fonction des scores de gravité à l'entrée en réanimation

Parmi les patients hospitalisés en réanimation, ceux présentant un score de Child coté A avaient un taux de mortalité en réanimation de 29% (12 patients). Les patients avec un score de Child coté B avaient un taux de mortalité de 35% (26 patients) et ceux Child C un taux de mortalité de 37% (21 patients). Le p était à 0,17.

Le score de MELD médian des patients de l'étude était de 45. Le taux de mortalité des patients ayant un score inférieur à 45 était de 20% (25 décès) alors que celui des patients ayant un MELD supérieur à 45 était de 59% (74 décès), de manière significative ($p < 0,01$).

Le score IGS II médian des patients de notre étude était de 54. Le taux de mortalité des patients ayant un score IGS II inférieur à 54 calculé après les 24 premières heures de prise en charge était de 16% (20 décès) alors que celui des patients ayant un IGS II supérieur à 54 était de 63% (79 décès), de manière significative ($p < 0,01$).

Le score SOFA médian des patients cirrhotiques en réanimation était de 9. Le pourcentage de mortalité des patients ayant un score de SOFA inférieur à 9 était de 27% (35 décès) contre 52 % (64) s'il était supérieur, de façon significative ($p < 0,01$).

Le score APACHE II médian des patients pris en charge en réanimation était de 53. Les patients dont le score APACHE II était inférieur à 53 avaient un taux de mortalité de 44% (62) alors que ceux dont le score était supérieur présentaient une mortalité de 33% (37), la différence n'étant pas significative ($p = 0,09$).

Le score CLIF-SOFA médian des patients cirrhotiques en réanimation était de 11. Le pourcentage de mortalité des patients ayant un score de CLIF-SOFA inférieur à 11 était de 28% (39) contre 52 % (60) s'il était supérieur, de façon significative ($p < 0,01$).

Les grades ACLF de la population ainsi que la mortalité étaient répartis comme décrit dans la figure 2, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,01$) :

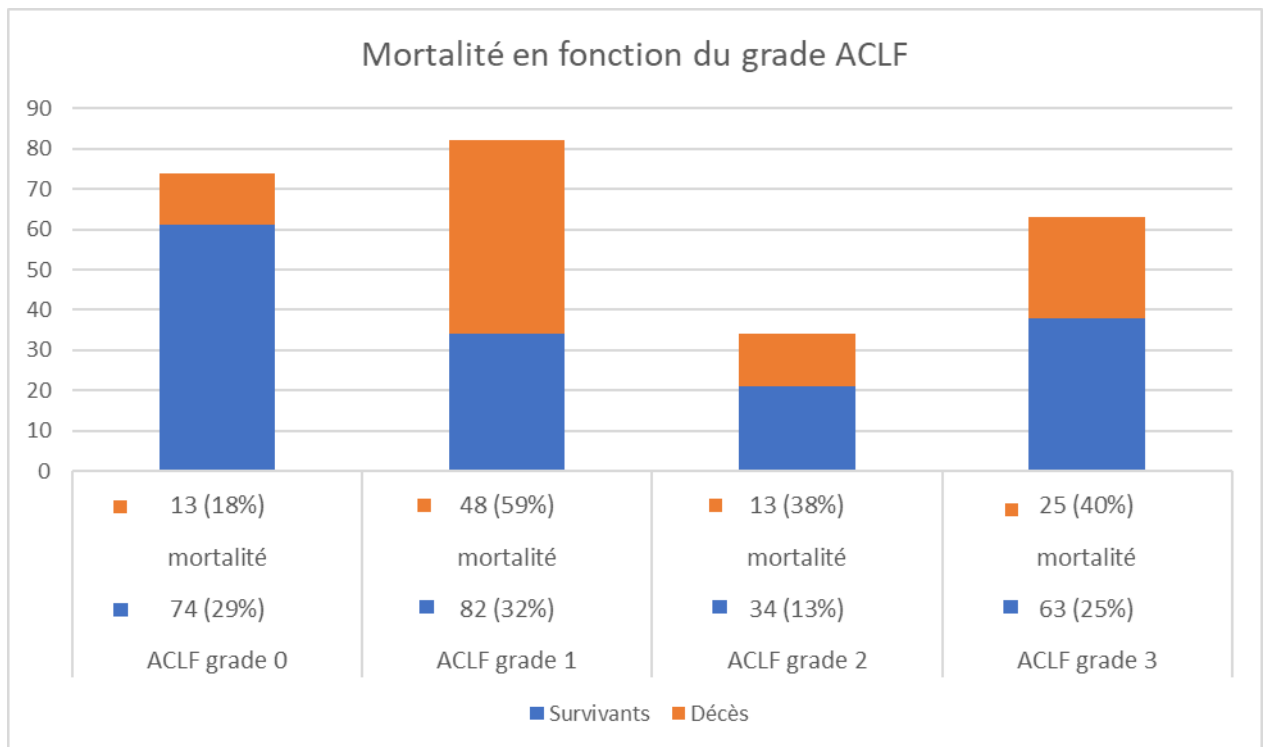


Figure 2: Mortalité au cours de la prise en charge en réanimation en fonction du grade ACLF

7. Mortalité et survie à six mois

Mortalité à six mois

217 patients ont été inclus dans l'étude et suivis sur six mois. 6% des patients ont été perdus de vue (soit 12 patients), et la mortalité à six mois n'était pas connue pour ces patients.

45% des patients inclus, soit 98 patients sont sortis vivants de l'hôpital. Parmi ceux-ci, 30% (65 patients) sont toujours vivants à six mois.

De plus, 21% des patients inclus (45 patients) présentaient une survie supérieure à un an.

Mortalité en fonction des thérapeutiques et défaillances en réanimation

A six mois, les patients intubés au cours de leur prise en charge avaient un taux de mortalité de 71% (112 décès), les patients n'ayant pas nécessité d'assistance ventilatoire invasive avaient un taux de mortalité de 47% (28 décès), la différence étant significative ($p < 0,01$).

Les patients ayant reçu un traitement par catécholamines au cours de leur prise en charge en réanimation avaient un taux de mortalité à six mois de 69% (116 décès), les patients n'ayant pas présenté de défaillance hémodynamique sont décédés à 48% (24 décès), la différence étant significative ($p < 0,01$).

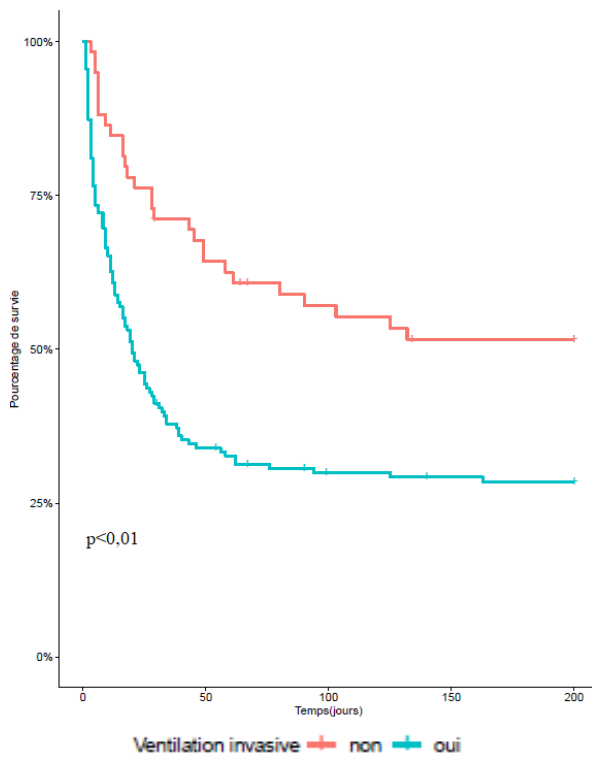
Les patients ayant présenté une insuffisance rénale sévère nécessitant le recours à une épuration extra-rénale, présentaient 97% (62 décès) de mortalité contre 51% (78) chez les patients non épurés ($p < 0,01$).

Les patients ayant présenté un sepsis au cours de leur prise en charge en réanimation étaient 69% (97 patients) à être décédés six mois après leur entrée en réanimation, alors que les patients n'ayant pas présenté d'infection avaient un taux de mortalité de 56% (43 décès), $p < 0,05$.

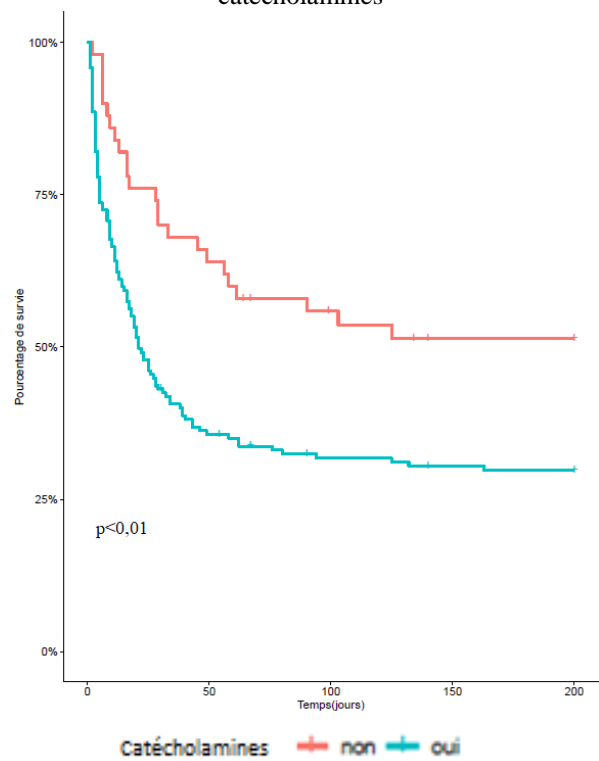
La survie des patients intubés au cours de leur prise en charge, ayant nécessité des catécholamines ou une épuration extra-rénale au cours de leur hospitalisation était significativement plus basse à six mois que celle des patients n'ayant pas nécessité de mise en place de ces thérapeutiques.

La figure 3 illustre les courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction des défaillances et thérapeutiques entreprises en réanimation.

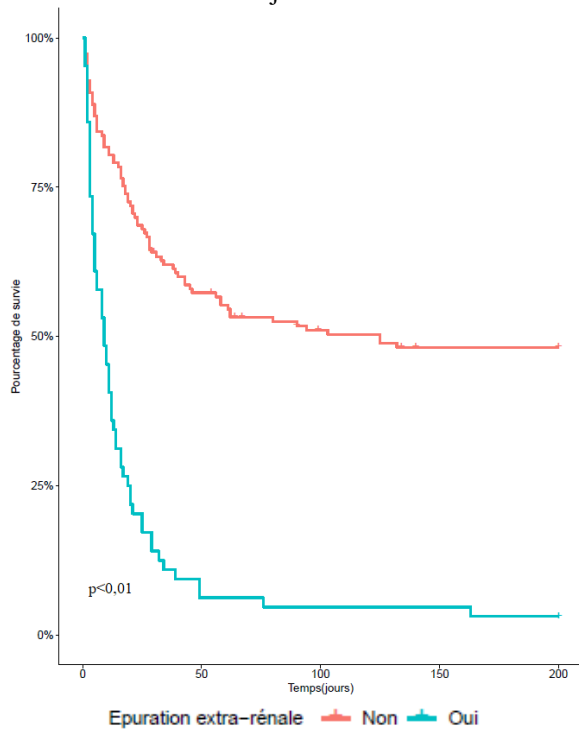
Survie à 180 jours chez les patients ayant été intubés



Survie à 180 jours chez les patients ayant eu des catécholamines



Survie si épuration extra-rénale en réanimation à 180 jours



Survie à 180 jours chez les patients ayant eu un sepsis

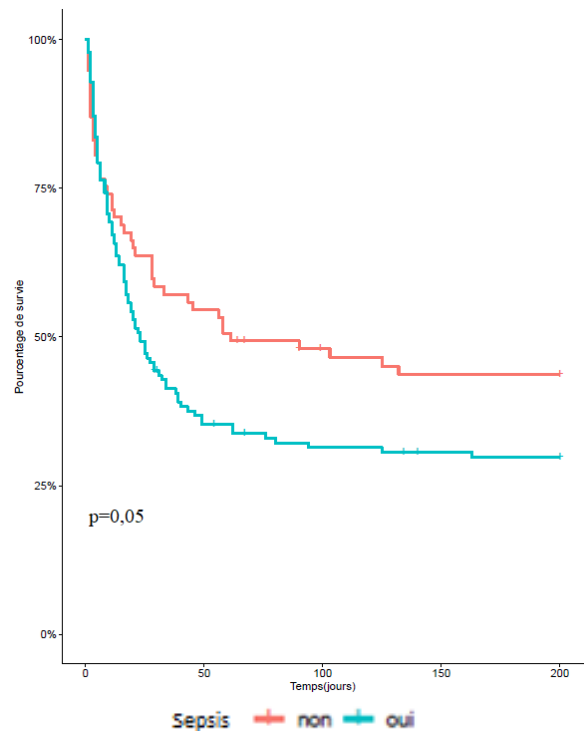


Figure 3: Courbes de Kaplan-Meier illustrant la mortalité à 180 jours en fonction des défaillances d'organes et thérapeutiques entreprises au cours de la prise en charge en réanimation.

Mortalité en fonction des motifs d'hospitalisation

Comme illustré dans la figure 4, six mois après leur entrée en réanimation, les patients admis pour un choc hémorragique avaient une mortalité de 61% (35 décès). Les patients admis pour un choc septique avaient une mortalité de 68% (36 décès). Les patients hospitalisés pour une défaillance neurologique avaient une mortalité de 63% (19 décès) et les patients admis pour une défaillance respiratoire une mortalité de 67% (20 décès).

Les patients dont la décompensation de la maladie cirrhotique était le motif d'entrée en réanimation avaient une mortalité à six mois de 56% (5 décès).

Les autres motifs d'hospitalisation étaient associés à une mortalité à six mois de 66% (25 décès). La différence entre les différents groupes n'était pas significative : $p=0,92$.

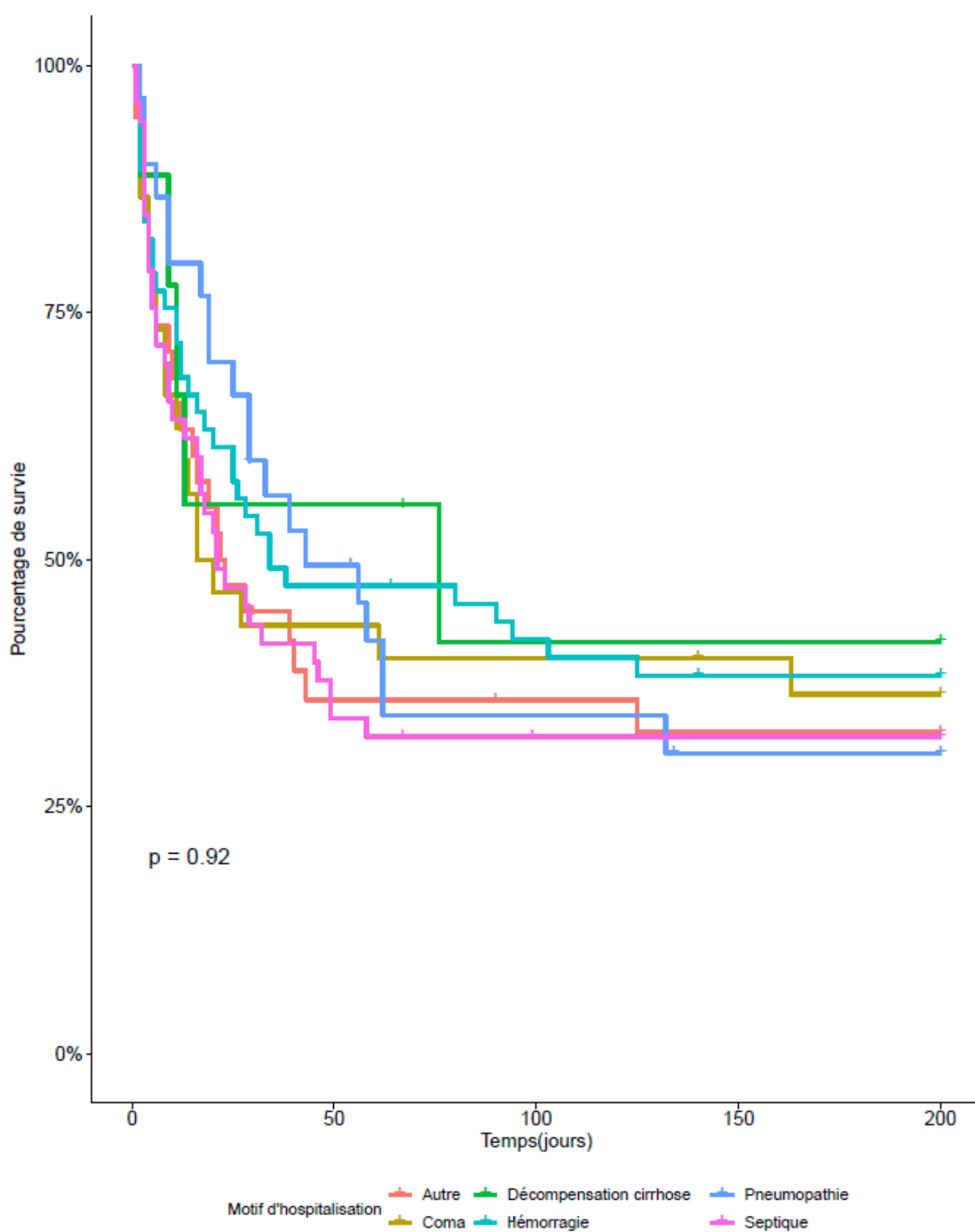


Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier illustrant la mortalité à 180 jours en fonction du motif d'admission en réanimation

Mortalité en fonction des scores pronostiques

Les patients ayant un score APACHE II à l'entrée inférieur à 53 avaient un taux de mortalité à six mois après leur entrée en réanimation de 64% (77 décès), alors que ceux dont le score est supérieur avaient une mortalité de 66% (63 décès), la différence n'était pas significative ($p=0,91$).

Le taux de mortalité à six mois des patients ayant un score de MELD à l'entrée inférieur à 45 était de 47% (50 décès) alors que celui des patients ayant un MELD supérieur à 45 était de 83% (90 décès), de manière significative ($p<0,01$).

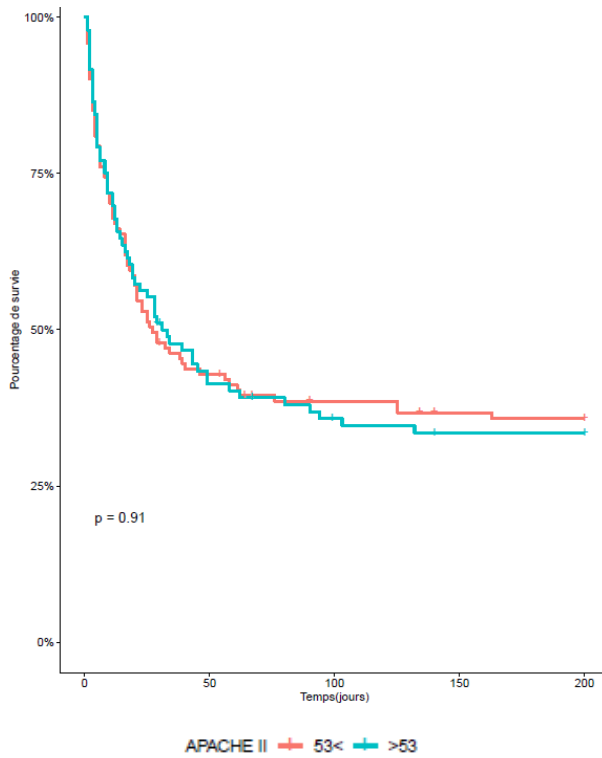
Le taux de mortalité à six mois des patients ayant un score IGS II inférieur à 54 calculé après les 24 premières heures de prise en charge était de 47% (52 décès) alors que celui des patients ayant un IGS II supérieur à 54 était de 83% (88 décès), de manière significative ($p<0,01$).

A six mois de la prise en charge en réanimation, le pourcentage de mortalité des patients ayant un score de SOFA inférieur à 9 était de 58% (64 décès) contre 72 % (76 décès) s'il était supérieur, de façon significative ($p<0,01$).

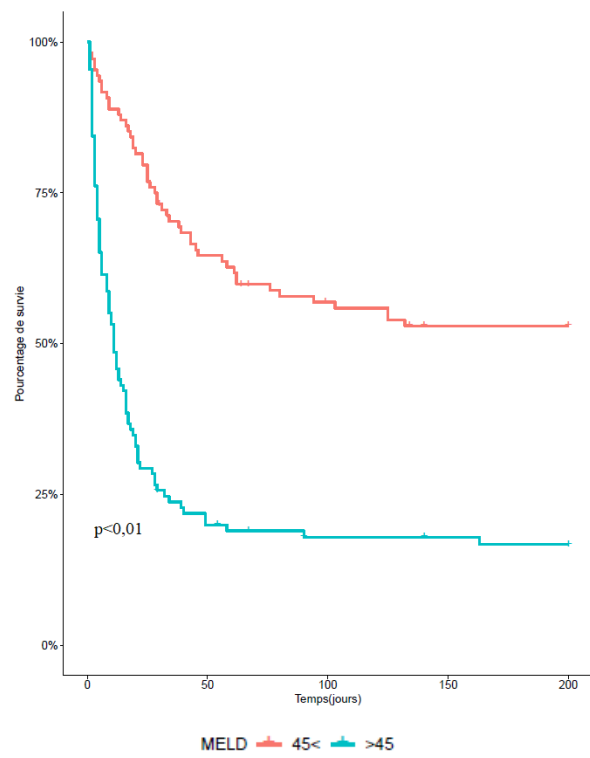
Le pourcentage de mortalité à six mois après le début de la prise en charge en réanimation des patients ayant un score de CLIF-SOFA inférieur à 11 était de 51% (60 décès) contre 80% (80 décès) s'il était supérieur, de façon significative ($p<0,01$).

Les courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction des scores pronostiques calculés à l'admission sont représentées sur la figure 5.

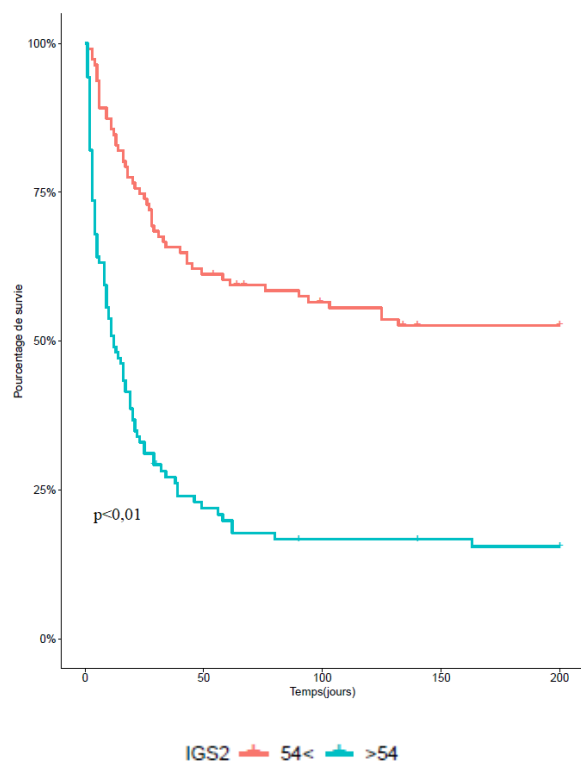
Survie en fonction du score APACHE II sur 180 jours



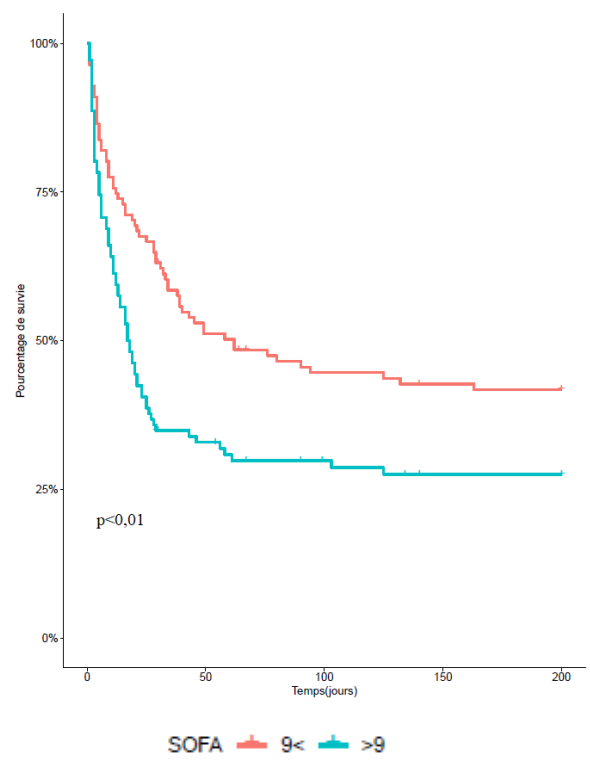
Survie en fonction du score MELD sur 180 jours



Survie en fonction du score IGS2 sur 180 jours



Survie en fonction du score SOFA sur 180 jours



Survie en fonction du score CLIF-SOFA sur 180 jours

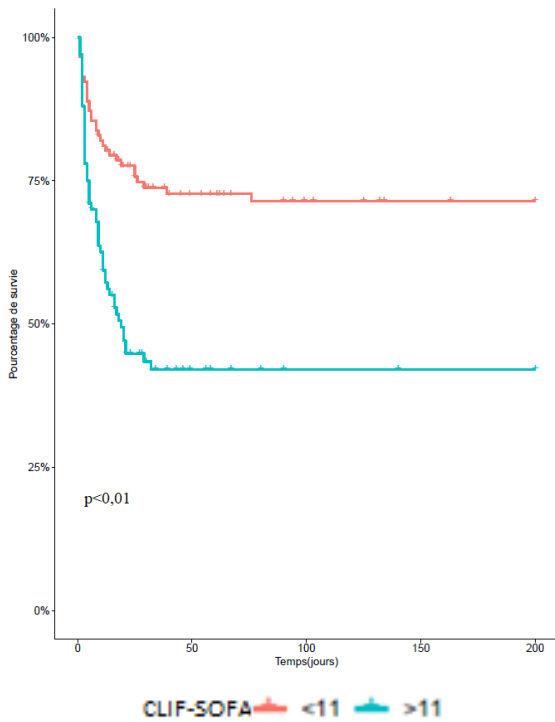


Figure 5: Courbes de Kaplan-Meier illustrant la mortalité à 180 jours en fonction des scores pronostiques à l'admission en réanimation.

Six mois après leur entrée en réanimation, les patients présentant une cirrhose cotée Child A avant leur entrée en réanimation présentaient un taux de mortalité de 44% (16 décès), les patients Child B une mortalité de 65% (41 décès) et les Child C 65% de mortalité (32 décès), comme indiqué sur la figure 6. La différence entre les groupes n'était pas significative ($p=0,09$).

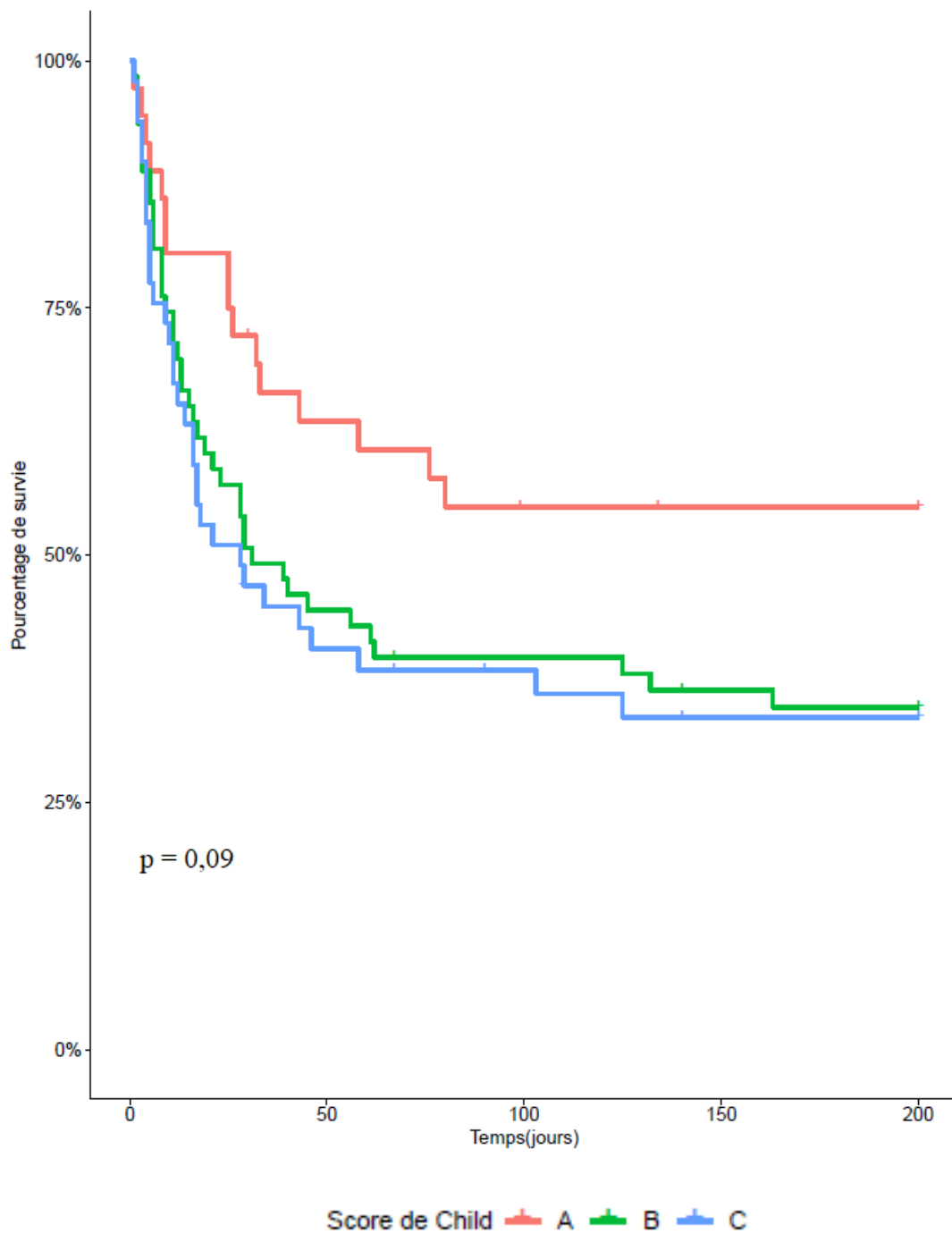


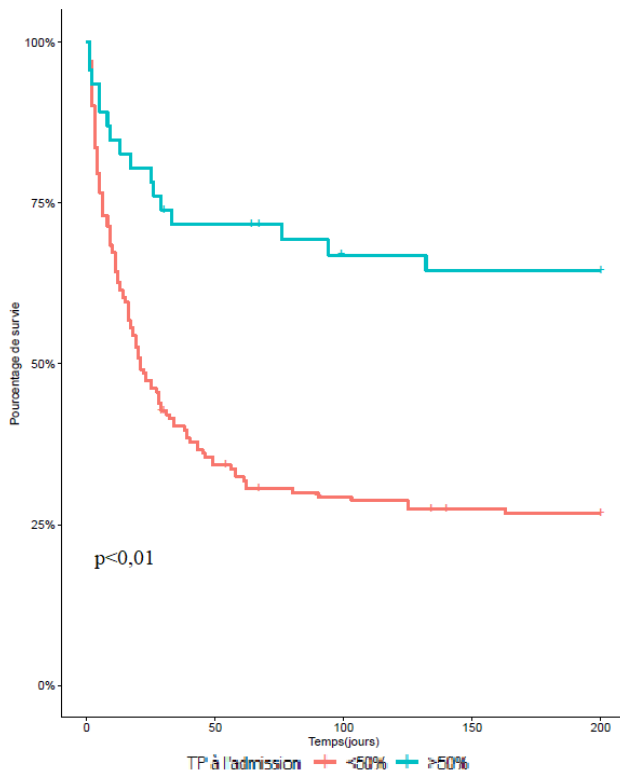
Figure 6: Courbe de Kaplan-Meier illustrant la mortalité à 180 jours en fonction du score de Child-Pugh avant l'entrée en réanimation

Mortalité en fonction des variables biologiques à l'entrée

Les patients présentant un TP diminué et inférieur à 50% à l'admission avaient un taux de mortalité à six mois de 73% (124 décès) alors que les patients dont le TP était supérieur à 50% avaient un taux de mortalité de 35% (16), la différence était significative ($p < 0,01$), comme illustré dans la figure 7.

Les patients présentant à leur admission un pH inférieur à 7,20 avaient un taux de mortalité à six mois de 83% (50 décès) alors que seulement 57% (90 décès) des patients dont le pH était supérieur à 7,20 sont décédés, comme présenté sur la figure 7 ($p < 0,01$). Ces patients présentant une acidose profonde à l'admission représentaient 24% des patients inclus dans l'étude, soit 60 patients.

Survie à 180 jours en fonction du TP à l'admission



Survie à 180 jours en fonction du pH à l'admission

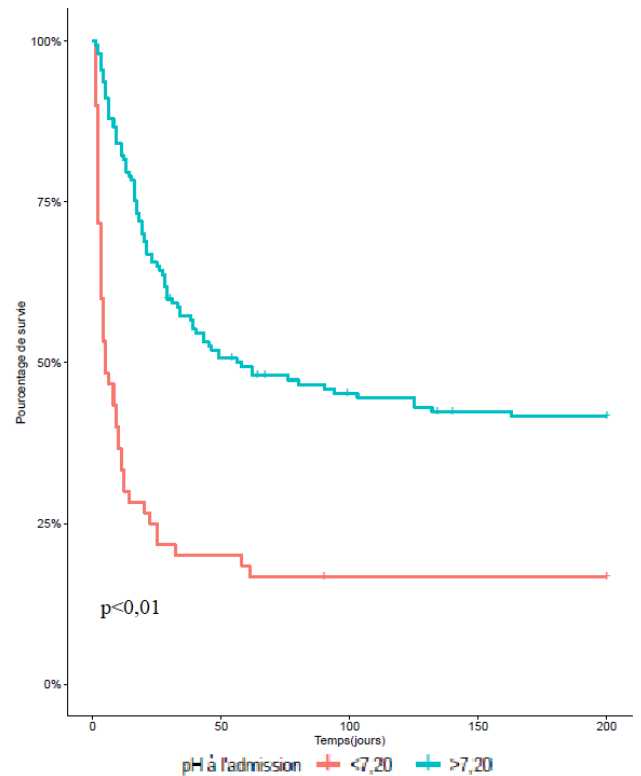


Figure 7: Courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction de variables biologiques à l'admission en réanimation

Mortalité en fonction des étiologies de la cirrhose

Comme illustré sur la figure 8, la mortalité à six mois des patients souffrant d'une cirrhose consécutive à une NASH était de 87% (13 décès), celle des patients souffrant d'une cirrhose alcoolique était de 67% (99 décès). Chez les patients dont l'origine de la cirrhose était mixte (éthylique et NASH), la mortalité était de 53% (16 décès). Chez les patients dont la cirrhose était d'une autre cause, la mortalité était de 50% (12 décès). La différence entre les groupes était statistiquement significative ($p < 0,01$).

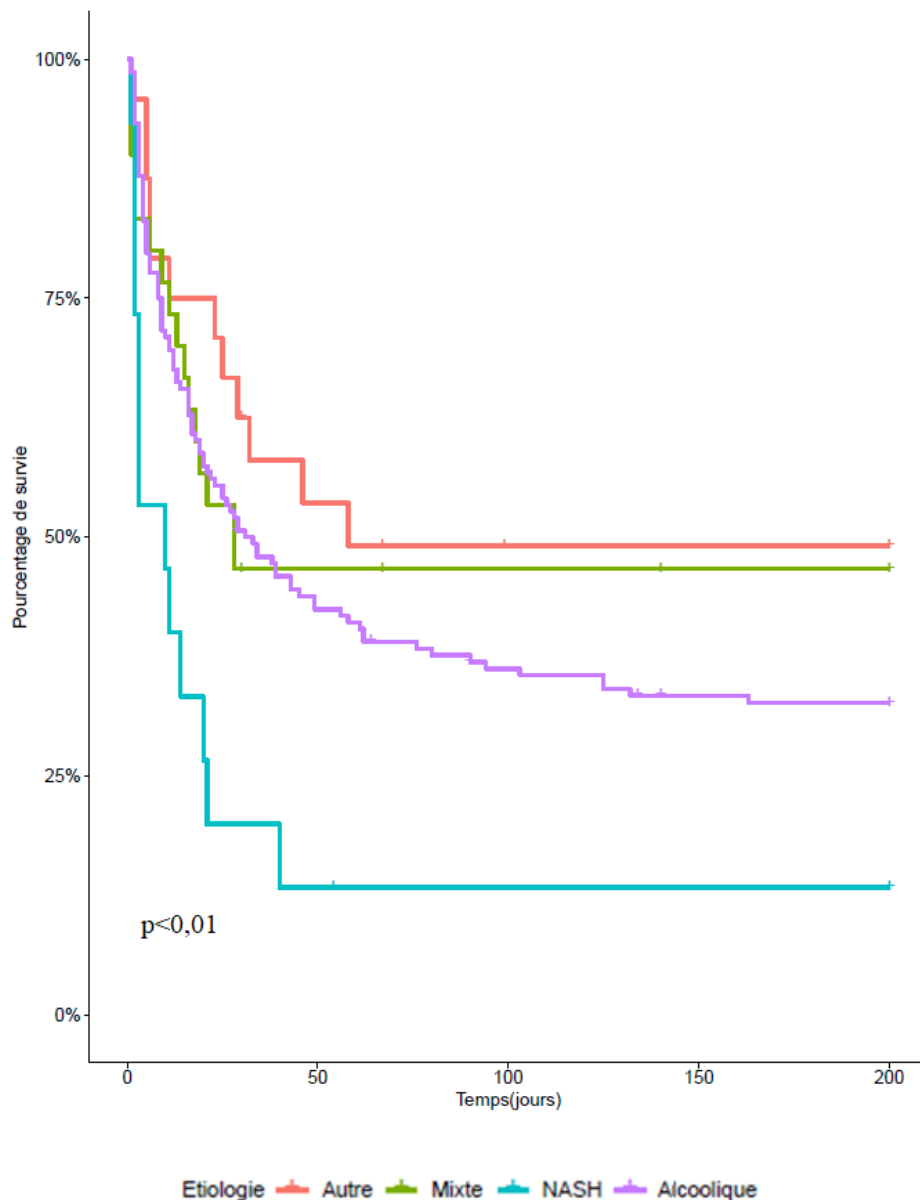


Figure 8: Courbe de Kaplan-Meier illustrant la mortalité à 180 jours en fonction de l'étiologie de la maladie cirrhotique

Modèle de Cox : survie à six mois

Après analyse par modèle de Cox, les odd ratios calculés permettaient d'individualiser les facteurs de risques indépendants de mortalité à six mois comme présenté dans le tableau 4.

	Odd Ratio	IC 95%	p
Sepsis	0,81	[0,53 ; 1,25]	0,34
Epuration extra-rénale	3,49	[2,35 ; 5,18]	<0,01
Ventilation mécanique	1,13	[0,69 ; 1,87]	0,66
Noradrénaline	1,28	[0,76 ; 2,14]	0,35
TP<50%	2,21	[1,30 ; 3,79]	<0,01
pH<7.20	1,99	[1,36 ; 2,91]	<0,01
GCS<8	1,58	[1,08 ; 2,29]	0,02

Tableau 4 : Facteurs indépendamment associés au pronostic de survie à six mois des patients après analyse multivariée par modèle de Cox. IC 95% : intervalle de confiance à 95 %

DISCUSSION

Notre étude a permis de décrire la population des patients cirrhotiques du service de Réanimation Chirurgicale du CHU d'Amiens. Elle montre que la mortalité de ces patients en réanimation reste extrêmement importante, au même titre que dans le reste de la France [24]. Nous avons observé une mortalité en réanimation cohérente avec les études antérieures, de l'ordre de 30 à 40% [14, 23, 24].

En effet, selon les différentes études réalisées en réanimation, les patients cirrhotiques ont une mortalité importante (41% en 2010 selon Das [24]) qui a cependant tendance à diminuer au cours du temps [23]: en 1996, l'étude de Zimmerman aux Etats-Unis retrouvait un taux de décès de 63% [25].

Beaucoup de ces patients présentaient des complications liées à l'évolution de leur pathologie. Cependant, le retentissement de cette pathologie hépatique dépasse les limites de l'organe et atteint d'autres systèmes, ce qui rend la prise en charge de ces patients en soins intensifs complexe.

La survie six mois après l'entrée en réanimation peut être influencée par la gravité du tableau clinique à la prise en charge mais également par la gravité de la pathologie sous-jacente.

Concernant l'étude des courbes de survie à 180 jours, on note que la mortalité semblait quasiment stabilisée après les 50 premiers jours. Les patients de notre étude présentaient un fort taux de mortalité lors de l'hospitalisation en réanimation puis lors de la prise en charge lors de l'hospitalisation après la réanimation. Après la sortie d'hospitalisation le nombre de décès diminuait.

Nous pouvons supposer qu'à distance de leur prise en charge réanimatoire, la mortalité semble être moindre. Ce résultat peut signifier qu'à distance de leur hospitalisation, les patients stabilisés évoluaient de nouveau de façon chronique sur le plan de leur pathologie cirrhotique.

Certains scores (IGS II, SOFA, CLIF-SOFA, APACHE II) ont été analysés en fonction des médianes de ces scores retrouvées dans notre étude car ce sont des scores continus, il n'existe pas de valeur limite prédéfinie.

Les scores calculés dans notre étude sont pour certains utilisés pour prédire la mortalité à long terme.

Le score de MELD [13] prédit une survie à trois mois inférieure à 5% pour les patients présentant un score supérieur à 45. Nous pouvons observer que le score de MELD surestime la mortalité des patients en réanimation. Néanmoins, il faut noter que le caractère aigu de la prise en charge peut modifier ce score. En effet, la créatininémie, l'INR et la bilirubine pouvaient être modifiés par d'autres pathologies intercurrentes et constituer des facteurs confondants. Le score de MELD calculé en situation aiguë est donc probablement surestimé.

Nous pouvons cependant noter que moins de la moitié des patients ayant un score de MELD < 45 sont décédés six mois après leur prise en charge alors que les patients ayant un score supérieur à 45 avaient une mortalité à six mois nettement plus importante (83%). Les chiffres de mortalité retrouvés dans notre étude à six mois se rapprochaient de la mortalité prédite par ce score et semble confirmer que le score de MELD est adapté pour évaluer la probabilité de survie de nos patients à six mois.

Le score de Child-Pugh [12] ne permettait pas de prédire la mortalité en réanimation dans notre étude, possiblement en raison d'un manque de puissance. En effet, cette donnée n'est disponible que pour 68% des patients (soit 148), ce qui limite l'interprétation qui peut en être faite.

L'analyse des données de survie à six mois des patients en fonction de leur score de Child-Pugh évalué avant l'entrée en réanimation ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les patients présentant des cirrhoses classées Child A, B ou C. Nous pouvons cependant noter que les patients présentant une cirrhose classée Child A semblaient avoir un taux de mortalité inférieur aux patients cotés Child B ou C. Une cirrhose évoluée serait un facteur de gravité lors de la prise en charge en réanimation.

En revanche, la mortalité à six mois des scores de Child B et C semblait non différente, les courbes de survie se croisaient au cours du temps, ce qui incite à admettre en réanimation les patients Child B et C sans distinction. En effet, ces patients présentaient une survie à six mois de 35% environ, ce qui rend légitime leur admission en soins intensifs [26]. Pour discuter de l'admission en réanimation de ces patients, le score de MELD semble plus pertinent, comme noté dans l'étude de Peng [27].

Le score IGS II [18] surestimait légèrement la mortalité des patients en réanimation : 58% de mortalité prédite pour 41% de mortalité réelle. Cependant, la mortalité hospitalière se rapprochait de ce chiffre prédit (55%) et le score IGS II semble être un score adapté pour évaluer la survie de nos patients en réanimation.

Le score SOFA [20] médian correspondait à une mortalité prédite de 33%, il sous-estimait de près de 10% la mortalité des patients en réanimation par rapport à ce qui a été observé. Cette imprécision avait été démontrée dans des études précédentes qui ont conduit à la définition du CLIF-SOFA, plus adapté pour les patients insuffisants hépatiques. Nous avons retrouvé ces résultats dans notre analyse.

Le score CLIF-SOFA [17], adapté pour les patients défailants hépatiques, était significativement plus élevé chez les patients décédés et pourrait permettre de prédire la mortalité de ces patients en réanimation. Il serait donc plus adapté que le score SOFA pour prédire le devenir des patients présentant une hépatopathie chronique et permet d'évaluer le grade ACLF.

Le grade ACLF élevé n'était pas associé à une mortalité augmentée dans notre étude. Le manque de puissance peut être expliqué par un nombre trop faible de patients. Mais ce résultat significatif mais non cohérent peut également être dû au design de l'étude qui le calculait uniquement à l'entrée et pas après 2 ou 3 jours d'évolution comme proposé dans les Recommandation Formalisées d'Experts (RFE) de 2018 de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [26].

Les scores IGS II, SOFA et CLIF-SOFA sont des scores de survie des patients en réanimation. La survie six mois après leur entrée en réanimation des patients était corrélée avec le score de gravité à l'entrée dans le service.

Le score APACHE II [19] prédisait une mortalité en réanimation de 85%. L'estimation à partir des variables à l'entrée était donc nettement supérieure à celle qui a été observée. Cependant, ce score est validé en réanimation donc la variation observée par rapport à notre étude est probablement expliquée par la pathologie cirrhotique. En effet, les plaquettes et le TP sont abaissés chez ces patients de manière chronique et peuvent donc augmenter le score même chez les patients non graves [26].

Six mois après l'entrée des patients en réanimation, un score plus ou moins élevé que la médiane retrouvée dans notre population ne permettait pas de prédire une différence dans la mortalité. Le score APACHE II ne paraît pas être un score très pertinent pour prédire la mortalité des patients cirrhotiques en réanimation ou à distance de leur prise en charge en soins intensifs.

La régression logistique a montré que le $\text{pH} < 7,20$, un score de $\text{GCS} < 8$ et le traitement par noradrénaline à l'admission sont des facteurs de risques indépendants de mortalité qui permettent de prédire la mortalité au cours de la prise en charge en soins intensifs. Un $\text{pH} < 7,20$ correspond à une acidose profonde, et est considéré comme étant corrélé avec un taux de mortalité plus élevé dans la plupart des études [28], ce qui est cohérent avec nos résultats.

L'oligo-anurie initiale et le $\text{TP} < 50\%$ à l'entrée ne ressortaient pas comme étant indépendamment associés à la mortalité. La plupart des patients présentaient une oligo-anurie à la prise en charge (diurèse inférieure à $0,15\text{ml/kg/h}$ durant les premières 24h), correspondant à une insuffisance rénale classée AKI 3, soit sévère par la classification de KDIGO [29]. Au cours de leur séjour en réanimation, tous ces patients n'ont pas bénéficié d'une épuration extra-rénale et l'insuffisance rénale aiguë était traitée chez la majorité des patients de façon médicale. Ceci peut expliquer pourquoi l'oligo-anurie n'est pas un facteur indépendant de risque de mortalité en réanimation.

L'analyse multivariée sur la survie durant six mois par le modèle de Cox des patients a permis de retrouver des facteurs prédictifs de mortalité indépendants dans notre étude. Ainsi, certains critères de gravité biologiques, comme le TP inférieur à 50% et une acidose profonde ($\text{pH} < 7,20$), étaient associés avec une mortalité élevée à six mois. De même, l'analyse multivariée réalisée chez les patients présentant au cours de leur hospitalisation une défaillance rénale avec l'instauration d'une épuration extra rénale ou une défaillance neurologique avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 montrait également un pronostic moins bon que les autres, de manière indépendante.

En revanche, le sepsis, une défaillance hémodynamique nécessitant l'introduction de noradrénaline, une défaillance respiratoire nécessitant l'intubation n'étaient pas des critères prédictifs de mortalité indépendants après analyse par le modèle de Cox. Ceci montre que les patients cirrhotiques ont une tendance à la vasoplégie assez élevée mais réversible. De même, les patients présentant un sepsis étaient nombreux mais cette pathologie n'était pas associée à une surmortalité dans notre étude, un sepsis traité correctement n'aggravait pas le pronostic de ces patients. Concernant le recours à la ventilation mécanique, ce n'était pas non plus un facteur de risque indépendant de mortalité dans notre étude. Ce critère recouvrait cependant plusieurs entités cliniques dont le pronostic peut être différent : en effet les patients intubés pour une défaillance neurologique avaient un pronostic plus défavorable que ceux souffrant d'une pneumopathie nécessitant la ventilation mécanique selon notre étude.

Ces résultats sont cohérents avec le fait que ces variables soient utilisées dans la composition de scores composites de réanimation et peuvent guider la prise en charge. Les défaillances cliniques ainsi que la défaillance hépatique (TP<50%) montrent que certaines défaillances d'organes supplémentaires augmentent le risque de mortalité de manière indépendante. L'évaluation de ces insuffisances d'organe est facile à effectuer de manière quotidienne dans la pratique clinique. Elle permet d'évaluer la mortalité prédite à court et moyen terme des patients cirrhotiques en réanimation, de façon plus maniable et avec une fiabilité similaire au calcul de scores composites tels que l'IGS II ou l'APACHE II. Leur utilisation, bien que simpliste, peut être intéressante dans l'évaluation et le suivi des patients en pratique courante.

Effectivement, certains de ces résultats ont une traduction clinique qui peut être intéressante au lit du patient. La nécessité de recours à l'épuration extra-rénale était par exemple associée à une mortalité extrêmement importante (97% à six mois). La nécessité d'y avoir recours peut être considérée comme un facteur de gravité majeur dans l'évolution du patient et, dans certains cas, et selon la cinétique d'évolution, amener à discuter de la suite de la prise en charge des patients concernés. Dans le cas d'une évolution défavorable associée à des marqueurs de mauvais pronostic, une discussion éthique sur la poursuite des soins peut être proposée.

Plus que le calcul de scores, il semble bien que ce soit l'accumulation de défaillances d'organes qui grève le pronostic vital de nos patients en réanimation.

De part sa construction, notre étude présentait certaines limites : le caractère rétrospectif, mais également la possibilité de ne pas avoir diagnostiqué des patients cirrhotiques au cours de leur séjour en réanimation en raison du manque de données ou d'arguments au moment de la prise en charge. Dans ce cas, l'absence de diagnostic concernerait probablement principalement les formes peu graves ou peu symptomatiques, ce qui nous conduirait à sous-estimer la prévalence de ces patients en réanimation.

Cependant, la recherche dans l'ensemble des courriers permet d'omettre un minimum de dossiers et nous avons retrouvé une mortalité comparable avec ce qui est observé dans la littérature récente. Cela corrobore l'idée que notre recrutement est correct.

Une future étude sur ce sujet effectuée de manière prospective permettrait de s'affranchir de cette limite.

Le fait d'avoir perdu de vue certains patients était également une limite de l'étude mais le nombre restait peu important au regard de la population et les résultats pouvaient être interprétés. En effet, le recueil de données a été clôturé le 31/12/2019. 16 patients (soit 6% des séjours) sont sortis de réanimation lors des six derniers mois de l'étude. Parmi ces patients, 6 patients sont sortis vivants de l'hôpital. Pour ces patients, le recueil de survie à six mois n'est pas possible. Pour tous les autres patients, la survie à six mois a été recherchée en contactant leurs médecins, ce qui a permis de réduire le nombre de perdus de vue au minimum.

Peu de patients sont proposés pour une inscription sur une liste d'attente de transplantation hépatique et bénéficient d'une transplantation hépatique alors qu'il est prouvé que cela améliore leur survie [30–32].

La maladie cirrhotique évolue à long terme vers l'aggravation et le décès. L'indication d'inscription sur une liste de greffe correspond au moment où le risque relatif à la procédure de transplantation hépatique devient inférieur aux risques dus à l'évolution naturelle de la maladie.

Dans l'évolution chronique de la maladie, l'inscription sur la liste de transplantation est basée sur plusieurs critères dont le score de MELD est le principal [33].

Cependant, ces scores chroniques sont pris en défaut pour les patients de réanimation. Dans ces cas, il est intéressant de considérer l'évolution au cours de la prise en charge. Il est donc indispensable d'évaluer régulièrement cette possibilité de transplantation. La greffe hépatique nécessite l'absence de défaillances d'organes majeures. Néanmoins, la correction de toutes les défaillances est complexe à obtenir chez les patients de soins intensifs.

Les patients s'améliorant au cours de la prise en charge, après stabilisation, peuvent être candidats à une transplantation hépatique. Il convient également d'évaluer la totalité du tableau en dehors de la défaillance hépatique. L'évaluation des autres comorbidités mais également, du contexte social et familial est indispensable pour discuter de l'intérêt de proposer un parcours de transplantation au patient. Il est intéressant de discuter assez largement la possibilité d'une transplantation hépatique pour les patients de réanimation pour ne pas méconnaître une indication [34].

CONCLUSION

Les patients cirrhotiques représentent une population spécifique parmi les patients admis en réanimation. Notre étude a permis de décrire la population de ces patients admis en Réanimation Chirurgicale au CHU d'Amiens entre 2015 et 2019. Elle permet également d'évaluer leur devenir en réanimation et jusqu'à six mois après leur admission. En dépit de la mortalité importante, le pronostic de ces patients justifie leur prise en charge en soins intensifs. Certains scores, mais aussi des variables cliniques et biologiques semblent intéressants pour prédire la mortalité de ces patients en réanimation et guider la prise en charge au cours du temps. Les variables qui semblent les plus pertinentes sont notamment celles traduisant des défaillances d'organes. Une acidose profonde, une défaillance hémodynamique et une défaillance neurologique sont les critères prédictifs indépendants de mortalité au cours de la prise en charge en réanimation retrouvés dans notre étude. Les facteurs de risque indépendants de mortalité à six mois sont la nécessité du recours à une épuration extra-rénale, un TP inférieur à 50% et de nouveau l'acidose profonde ainsi que le GCS inférieur à 8. La nécessité d'une épuration extra-rénale est associée à une telle mortalité à six mois que la pertinence de ce traitement peut être discutée chez des patients qui ne seraient pas éligibles à une transplantation hépatique.

Le score de MELD et les score de réanimation IGS II et SOFA sont également intéressants pour prédire l'évolution de ces patients en réanimation.

Ces mesures et critères cliniques ont en outre la faculté d'être facilement reproductibles et adaptés à l'utilisation en pratique courante. La surveillance rapprochée de l'évolution des patients cirrhotiques permet d'adapter les thérapeutiques mais également de discuter au plus tôt de l'intérêt d'une transplantation chez certains patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mony C, Duclos-Vallée J-C. Les Fonctions du Foie [en ligne]. *Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse*, Disponible sur <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-hepatiques.html> (2014, accessed 21 July 2020).
- [2] Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bull World Health Organ* 1977; 55: 521–540.
- [3] Sherlock S. Aspiration liver biopsy: technique and diagnostic application. *The Lancet* 1945; 246: 397–401.
- [4] Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11567–11583.
- [5] Cadranel J-F. Que reste-t-il des indications de la ponction biopsie hépatique ? [en ligne]. *FMC-HGE*, Disponible sur <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/que-reste-t-il-des-indications-de-la-ponction-biopsie-hepatique/> (2011, accessed 17 July 2020).
- [6] Balester-Mouret S, Bismuth M, Bouche P, et al. Guide Affections de Longue Durée : Cirrhoses [en ligne]. *Haute Autorité de Santé*, Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_718958/fr/ald-n-6-cirrhoses (2008, accessed 6 September 2020).
- [7] Vallet-Pichard A, Parlati L, Pol S. Epidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Etendue du problème et son impact sur la santé publique. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2019; 48: 1459–1467.
- [8] Ganne-Carrié N. Epidemiology of liver cirrhosis. *Rev Prat* 2017; 67: 726–730.
- [9] Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018; 362: k2817.
- [10] Welch C, Harrison D, Short A, et al. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008; 13 Suppl 2: 40–44.
- [11] Møller L, Anderson P, Moloney K. European status report on alcohol and health 2010. *Word Health Organ*.
- [12] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1–85.
- [13] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797–805.
- [14] Majumdar A, Bailey M, Kemp WM, et al. Declining mortality in critically ill patients with cirrhosis in Australia and New Zealand between 2000 and 2015. *J Hepatol* 2017; 67: 1185–1193.

- [15] Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 671–678.
- [16] Piton G, Chaignat C, Giabicani M, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to the general ICU. *Ann Intensive Care*; 6.
- [17] McPhail MJW, Shawcross DL, Abeles RD, et al. Increased Survival for Patients With Cirrhosis and Organ Failure in Liver Intensive Care and Validation of the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015; 13: 1353-1360.e8.
- [18] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
- [19] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
- [20] Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
- [21] Ho Y-P, Chen Y-C, Yang C, et al. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 105–10.
- [22] Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, et al. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. *World J Gastroenterol WJG* 2015; 21: 8964–8973.
- [23] Weil D, Levesque E, McPhail M, et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 33.
- [24] Das V, Boelle P-Y, Galbois A, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010; 38: 2108–2116.
- [25] Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, et al. Intensive care unit admissions with cirrhosis: Risk-stratifying patient groups and predicting individual survival. *Hepatology* 1996; 23: 1393–1401.
- [26] Paugam-Burtz C, Levesque E, Louvet A, et al. RFE - Insuffisance hépatique en soins critiques. 2018; 53.
- [27] Peng Y, Qi X, Guo X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*; 95.
- [28] Jung B, Martinez M, Claessens Y-E, et al. Diagnostic et prise en charge de l'Acidose Métabolique - RFE. 2019; 50.
- [29] Kellum J, Aspelin P, Barsoum R, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1.

- [30] Galbois A, Das V, Carbonell N, et al. Prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit: which consequences for liver transplantation? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 455–466.
- [31] Kavli M, Strøm T, Carlsson M, et al. The outcome of critical illness in decompensated alcoholic liver cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 987–994.
- [32] Wlodzimirow K, Abu-Hanna A. The utility of the SOFA score for predicting mortality in critically ill cirrhotic patients receiving liver transplantation. *Crit Care* 2013; 17: 426.
- [33] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96.
- [34] Artru F, Samuel D. Approaches for patients with very high MELD scores. *JHEP Rep* 2019; 1: 53–65.

Etude de la mortalité en fonction des scores prédictifs, critères cliniques et paracliniques des patients cirrhotiques admis en Réanimation Chirurgicale au Centre hospitalier universitaire d'Amiens entre 2015 et 2019.

Introduction : L'objectif de notre étude était d'étudier l'épidémiologie et la survie des patients cirrhotiques admis en Réanimation Chirurgicale au Centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens ; et de dégager des facteurs pronostics de mortalité.

Matériel et Méthodes : Etude épidémiologique monocentrique rétrospective au CHU d'Amiens entre 2015 et 2019. Tous les patients admis en Réanimation Chirurgicale et souffrant d'une maladie cirrhotique ont été inclus.

Résultats : 217 patients ont été inclus pour 253 hospitalisations dans l'étude. Les motifs d'admission principaux étaient un choc hémorragique (26%), un choc septique (23%), une défaillance neurologique (14%) ou une défaillance respiratoire (13%). 39% des patients sont décédés en réanimation et 30% survivent plus de six mois.

Un pH<7,20, un Taux de Prothrombine <50% (TP) et un score de Glasgow <8 (GCS) à l'entrée sont des facteurs de risques indépendants de mortalité au cours du séjour en réanimation.

L'épuration extra-rénale au cours de la prise en charge est un facteur de risque majeur de mortalité à six mois. Le TP<50%, le pH<7,20 et GCS<8 à l'entrée sont également des facteurs de risques indépendants de mortalité à six mois. Le score de MELD et le CLIF-SOFA sont des scores pronostiques qui semblaient pertinents pour prédire le devenir de ces patients en réanimation.

Conclusion : Le pronostic des patients cirrhotiques en réanimation reste péjoratif. Les éléments cliniques, biologiques ou des scores composites prédictifs de la mortalité de ces patients en réanimation peuvent être intégrés à la réflexion pour guider la prise en charge de ces patients.

Mots clés : Cirrhose du foie, soins de réanimation, épidémiologie, pronostic, mortalité, épuration extra-rénale.

Mortality of cirrhotic patients based on prognostic scores, clinical and paraclinical markers: a study in the intensive care unit at University Hospital Center of Amiens between 2015 and 2019.

Objectives(s): To study the epidemiology and survival of cirrhotic patients in the intensive care unit (ICU) at University Hospital Center of Amiens between 2015 and 2019 and to identify some prognostic factors of mortality.

Methods: One center retrospective epidemiologic study at Amiens between 2015 and 2019. All cirrhotic patients treated in the ICU were included.

Results: 217 patients were included over 253 hospital stays. Principal reasons for admission were hemorrhagic shock (26%), septic shock (23%), neurological failure (14%) and respiratory distress (13%). 39% of patients died in the ICU and 30% survived more than six months.

A pH<7.20, prothrombin time <50% (PT) and Glasgow Conscience Scale <8 (GCS) upon admission to the ICU were independent mortality factors during the ICU stay.

Renal dialysis in ICU was the main mortality factor six months after the admission to the ICU. PT<50%, pH<7.20, GCS<8 entering ICU were independent mortality factors six months after the admission as well. MELD and CLIF-SOFA seemed to be relevant prognostic scores to predict the outcome in ICU.

Conclusion: Prognosis of cirrhotic patients is still poor in ICU. Clinical, biological markers or predictive heterogenous scores could be useful in care management to guide therapeutic decisions.

Keywords: Liver cirrhosis; critical care; epidemiology; prognosis; mortality; renal dialysis.