



HAL
open science

Facteurs de risque de décès à 28 jours des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

Grégory Papin

► **To cite this version:**

Grégory Papin. Facteurs de risque de décès à 28 jours des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-03624974

HAL Id: dumas-03624974

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03624974v1>

Submitted on 30 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 57

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Facteurs de risque de décès à 28 jours des patients cirrhotiques
admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

Présentée et soutenue publiquement
le 27 avril 2017

Par

Grégory PAPIN

Né le 13 avril 1984 à Cholet (49)

Dirigée par M. Le Docteur Bruno Mourvillier, PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-François Timsit, PU-PH..... Président

Mme Le Professeur Catherine Paugam-Burtz, PU-PH

M. Le Professeur François Durand, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

J'adresse tous mes remerciements à l'ensemble des membres du jury :

À Monsieur le Président de jury, le Professeur Jean François TIMSIT, pour son dynamisme, sa rigueur intellectuelle, son efficacité certaine et ses nombreuses idées brillantes lors des différents travaux réalisés ensemble. Merci.

À Bruno MOURVILLIER, mon Directeur de thèse, pour son aide précieuse, sa disponibilité et sa bienveillance tout au long de de l'élaboration de cette thèse. Je le remercie également pour m'avoir guidé lors de mon stage en réanimation.

À Madame le Professeur Catherine PAUGAM-BURTZ et Monsieur le Professeur François DURAND pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer mon travail.

Je remercie toutes les personnes qui ont permis l'élaboration et l'aboutissement de ce travail :

À Stéphane Ruckly, pour le partage de ses connaissances, sa très grande patience et son incroyable disponibilité.

À mes co-auteurs et membres de la base de données OUTCOMEREA pour tout le travail qu'ils ont réalisé.

À toute l'équipe de IAME pour son accueil et sa sympathie au cours de mon Master 2.

Je remercie tous mes aînés qui m'ont appris mon métier et me l'ont fait aimer.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'entourent :

À mes parents, pour leur patience, leur soutien et leur générosité inconditionnels. Sans vous, rien n'aurait été possible.

À Aurélia, Elodie, Alexia, mes sœurs pour m'avoir porté et supporté.

À Xavier, Dimitri, Alexandre, François et Clément, mes amis d'enfance pour tous ces moments partagés et à partager.

À Rebecca, Benoît, Nicolas, Carole, Paul et Olivia qui m'ont donné envie de venir à Paris, envie d'y rester et qui parfois en sont partis un peu trop vite.

À la coloc' Tolbiac et à la propriétaire de la friteuse sans huile.

À Diane, Alexis, GAP, Emilie, Franklin, Marco, Thomas, François-Noël, Julie-Anne, Mathieu, tous mes amis angevins éparpillés à travers la France

À Simon-Pierre, Fabrice, Jean-Baptiste, Stefan, Johana, Elie, Hélène, Hadrien, Mathieu, PE, Max, Sabine, Jonas, Samir, Thibault, Marie et toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées à Paris.

À Zinedine Zidane et David Trezeguet pour ces quelques instants.

A toi qui a cherché ton nom, mais qui ne l'a pas vu.

Et à Sonia.... évidemment.

Table des matières

INTRODUCTION.....	5
1.1 GENERALITES ET PROBLEMATIQUE.....	5
1.2 LA PREDISPOSITION A L'INFECTION	6
1.3 LE CAS PARTICULIER DE L'INSUFFISANCE HEPATIQUE AIGÛE SUR CHRONIQUE.....	8
1.4 LES MODIFICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES AU COURS DE LA CIRRHOSE.....	9
1.6 LA PRISE EN CHARGE EN REANIMATION	13
1.7 APPROCHE STATISTIQUE ET CHOIX DU SCORE D'AJUSTEMENT	14
1.8 OBJECTIFS.....	16
MATERIELS ET METHODES	17
2.1 POPULATION	17
2.2 BASE DE DONNEES ET RECUEIL DE DONNEES	18
2.3 METHODOLOGIE STATISTIQUE	19
2.4 CONDITIONS ETHIQUES.....	20
RESULTATS.....	21
DISCUSSION	23
CONCLUSION.....	28
BIBLIOGRAPHIE	33
ANNEXES	39

1.1 Généralités et problématique

La cirrhose est une maladie hépatique caractérisée par une modification du tissu hépatique. La modification du tissu hépatique est le résultat de phénomènes inflammatoires et s'observe à la phase terminale de la plupart des maladies chroniques du foie (intoxication alcoolique chronique ; hépatites virales B et C ; stéatose hépatique ; hémochromatose ; hépatite auto-immune). En France, la prévalence des patients atteints de cirrhose est estimée entre 2000 et 3300 cas par millions d'habitants, l'intoxication alcoolique chronique est en cause dans 75% des cas [1]. La cirrhose hépatique se complique d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale à l'origine de complications sévères telles que l'hémorragie digestive, le syndrome hépatorénal et l'encéphalopathie hépatique, pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation. De plus, la cirrhose favorise l'apparition d'autres complications sévères non spécifiques telles que les infections bactériennes.

Tableau 1 : Etiologies des admissions en réanimation

Etiologies spécifiques du patient cirrhotique

Hémorragie digestive	40%
Hépatite aiguë alcoolique	4%
Infection du liquide d'ascite	7%
Encéphalopathie hépatique	5%
Syndrome hépatorénal	1%

Etiologies non spécifiques

Pneumopathie infectieuse	16%
Autres infections	14%
Epilepsie	7%
Insuffisance cardiaque aiguë	7%
Autres causes	16%

D'après V.Das, 2010 [4]

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients cirrhotiques et constituent l'un des principaux facteurs de risque de mortalité [2, 3]. Les infections bactériennes représentent entre 35 et 40% des causes d'admission en réanimation (Tableau 1)[4].

Malgré une amélioration du pronostic ces dix dernières années [5], la mortalité des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère est supérieure à 40% contre 25% chez les patients non cirrhotiques [6, 7]. En situation de choc septique, la mortalité en réanimation des patients cirrhotiques est de 70% contre 48% chez les patients non cirrhotiques [8]. Deux éléments physiopathologiques peuvent expliquer la fréquence et la gravité de ces infections. D'une part, il existe des modifications prédisposantes à l'infection et, d'autre part, une limitation des mécanismes d'adaptation au sepsis conduit rapidement le patient cirrhotique vers un tableau de défaillance multiviscérale [9, 10].

La prise en charge de ces patients nécessite un investissement financier et humain important [11]. Leur admission en réanimation soulève souvent des interrogations [12]. Identifier dès l'admission la sous-population de patients pour laquelle une prise en charge agressive modifierait le pronostic paraît utile.

1.2 La prédisposition à l'infection

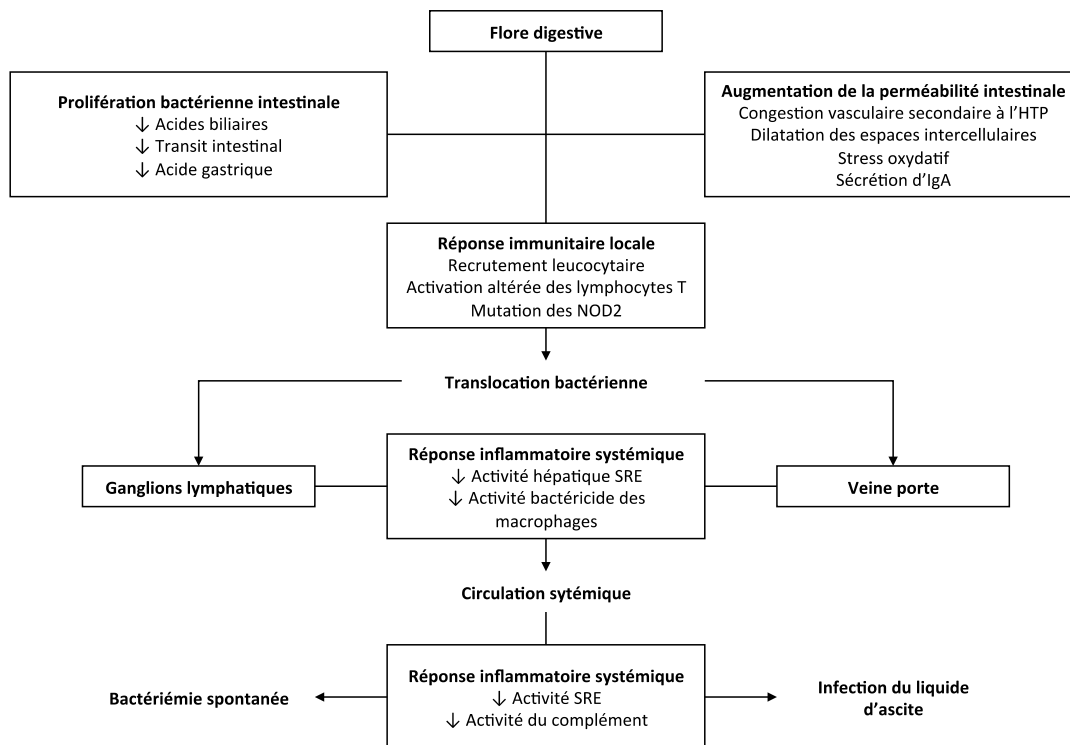
Le risque accru d'infection est attribuable à différents mécanismes : une dysfonction du système réticulo-endothélial (SRE), une altération de l'immunité innée et des translocations bactériennes digestives [13, 14].

La diminution de l'activité du système réticulo-endothéliale est due à la présence de shunt extra-hépatique et intra-hépatique. Les shunts intra-hépatiques sont caractérisés par des espaces sinusoides appauvris en cellule de Kupffer. Les cellules de Kupffer, qui représentent 80% à 90% du tissu macrophagique chez l'homme, jouent un rôle important dans l'immunité innée. Leur localisation stratégique dans la lumière des espaces sinusoides et la localisation anatomique du foie les placent en première ligne de la clairance des bactéries et des endotoxines digestives [15]. D'autres anomalies de l'immunité innée ont été décrites. Ainsi, des déficiences acquises de certaines protéines du complément associées à

des anomalies d'opsonisation ont été mises en évidence. Des concentrations plasmatiques anormalement basses de C3 et CH50 ont été identifiées comme prédisposant à l'infection [16]. D'autres études montrent également des anomalies de l'activité macrophagique et bactéricide des polynucléaires neutrophiles et des cellules NK [17, 18].

Les translocations bactériennes d'origine digestive sont responsables de bactériémies spontanées et d'infections du liquide d'ascite (Figure 1). L'infection du liquide d'ascite peut être pauci-symptomatique et est présente chez près de 15 % des patients hospitalisés et chez 3 % des patients cirrhotiques non hospitalisés [19, 20]. Les translocations bactériennes surviennent dans le territoire splanchnique où la barrière épithéliale est altérée par la vasodilatation et la congestion intestinale. Le ralentissement du transit intestinal associé à la vasodilatation et à la congestion intestinale favorise la prolifération bactérienne [21, 22]. Un rôle important du monoxyde d'azote a été suggéré dans un modèle animal iNOS-Knockout (iNOS, inductible NO synthetase). La diminution de la synthèse du NO était en corrélation avec une diminution des translocations bactériennes [23].

Figure 1: Physiopathologie des translocations bactériennes.

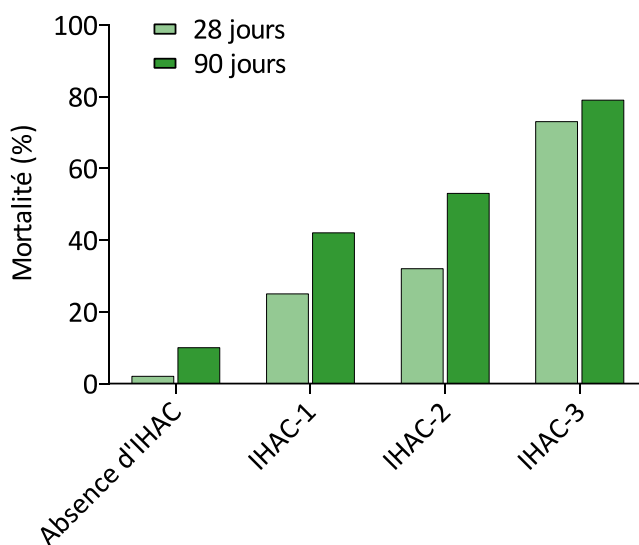


Altération des mécanismes de prévention d'attachement et de la pénétration bactérienne responsable d'une réponse inflammatoire locale et systémique. HTP, hypertension portale; IgA, immunoglobuline A; SRE, Système réticulo-endothéliale; NOD2, Nucleotide-binding oligomerisation domain 2. D'après P. Bellot, 2012 [26]

La mutation d'une protéine de reconnaissance bactérienne, NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) a également été identifiée comme prédisposant aux infections du liquide d'ascite [24]. Ces phénomènes de translocation bactérienne chronique jouent un rôle dans l'aggravation de la fonction hépatique. Les endotoxines bactériennes, principalement éliminées par les cellules de Kupffer qui bordent les sinusoides hépatiques, sont responsables d'une activation locale du système inflammatoire qui aggrave l'hypertension portale [25]. L'inflammation chronique joue un rôle dans les phénomènes d'immunodépression sévère décrit chez certains patients en décompensation et les patients en insuffisance hépatique aiguë sur chronique (IHAC).

1.3 Le cas particulier de l'insuffisance hépatique aiguë sur chronique

Figure 2: Mortalité des patients cirrhotiques hospitalisés en fonction de leur grade d'IHAC



*IHAC, insuffisance hépatique aiguë sur chronique
D'après R. Moreau [34]*

L'IHAC est un syndrome décrit en 1995 et dont la définition n'a cessé d'évoluer [27]. L'IHAC est différente de l'insuffisance hépatocellulaire et de la cirrhose décompensée. L'IHAC est définie comme une détérioration aiguë de la fonction hépatique associée à une défaillance d'organe extra-hépatique chez un patient porteur d'une hépatopathie chronique. L'IHAC survient chez près de 10% des patients admis pour décompensation [28]. Cependant,

aucun critère diagnostique n'est uniformément reconnu [29]. L'intoxication alcoolique aiguë et les causes infectieuses ont été identifiées comme facteurs déclenchants de l'IHAC [30]. Chez près de 40% des patients, aucun facteur déclenchant n'est identifié [31]. Un tableau clinico-biologique hyper-inflammatoire est fréquent lors de la présentation initiale. Près de 70% des patients présentent deux critères du syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) lors de leur prise en charge [32]. À taux d'admission pour infection égale,

une hyperleucocytose est significativement plus fréquente que chez les patients en simple décompensation [32]. Cette hyperleucocytose est associée à un mauvais pronostic [28]. Cette phase hyper-inflammatoire est suivie par une phase d'immuno-paralysie. Il a été montré une diminution plasmatique des médiateurs de l'inflammation dont le TNF- α (Tumor Necrosis Factor) et l'HLA-DR (Human Leukocyte antigen-DR). Leur profil immunitaire est similaire à celui observé dans l'immunodépression post-sepsis [33]. La sévérité de l'IHAC a été définie en trois classes en fonction du score Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment score (CLIF-C-OF score) (Annexes 5) [34]. La mortalité à 28 jours varie de 20% pour les patients présentant une IHAC stade 1 à 70% pour les patients présentant une IHAC stade 3 (Figure 2).

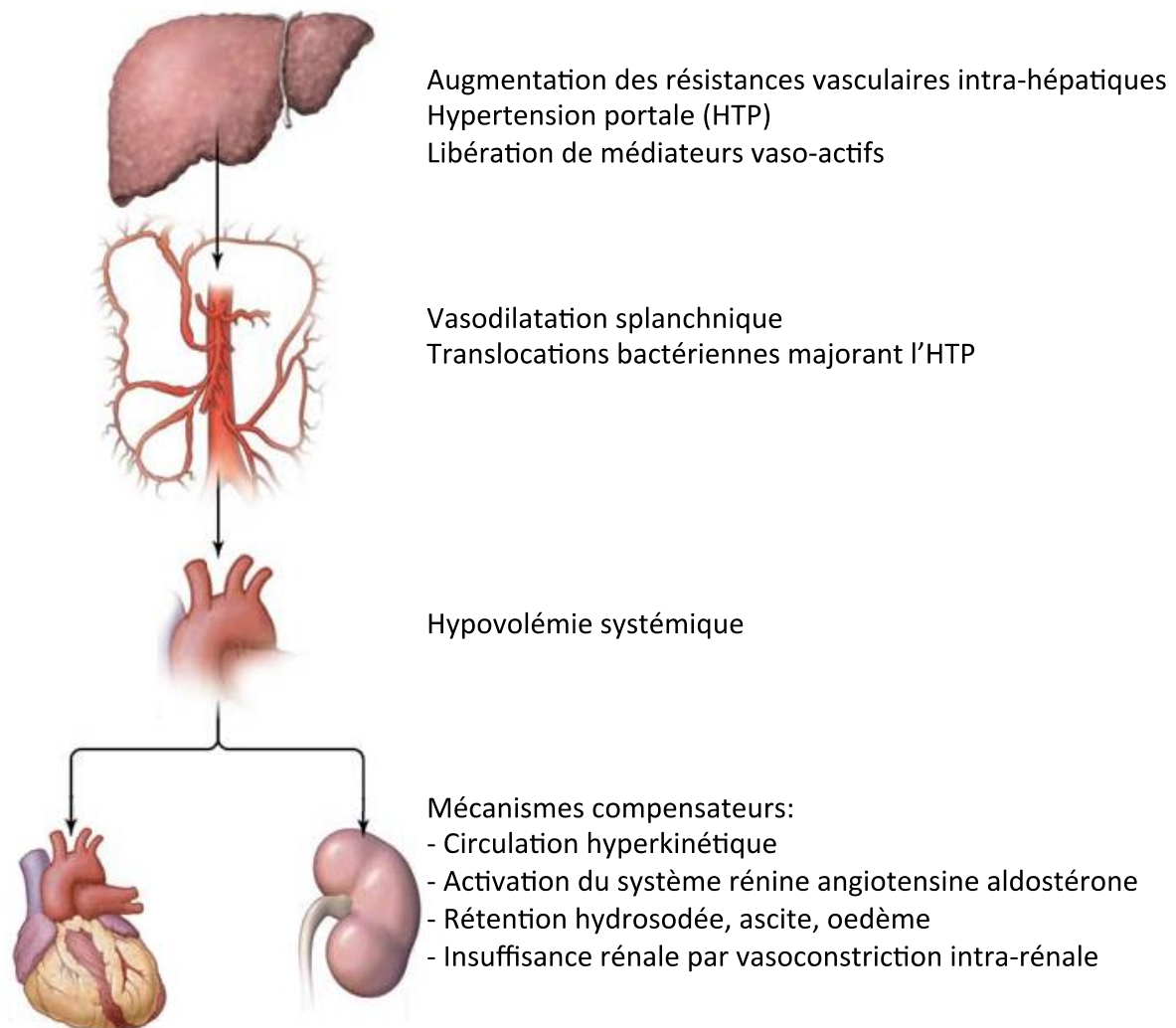
1.4 Les modifications physio-pathologiques au cours de la cirrhose

L'hypertension portale est pathognomonique de la cirrhose hépatique. L'hypertension portale est définie par une augmentation du gradient veineux porto-cave de 10 mmHg par rapport à la normale située entre 1 et 5 mmHg [35]. La fibrose du parenchyme hépatique, par augmentation de la résistance à l'écoulement du flux sanguin, joue un rôle majeur dans l'apparition de l'hypertension portale. Une sécrétion locale de différents médiateurs vasodilatateurs apparaît en réponse à l'augmentation des résistances vasculaires intra-hépatiques : NO, prostaglandine, substance P, monoxyde de carbone, peptide lié au gène de la calcitonine et endocannabinoïde [35]. Ces médiateurs vaso-actifs entraînent une vasodilatation artérielle prédominant dans le territoire splanchnique responsable d'une baisse des résistances vasculaires systémiques. Le volume sanguin est en partie séquestré dans le système splanchnique. L'hypovolémie systémique résultante nécessite la mise en route de mécanismes compensateurs [36]. Une circulation hyperkinétique apparaît dans les premiers stades de la cirrhose ; lorsque l'hypertension portale est modérée, l'augmentation du débit cardiaque compense la diminution des résistances vasculaires systémiques, secondaire à la vasodilatation du territoire splanchnique. D'autres facteurs favorisent l'augmentation du débit cardiaque : la désensibilisation des récepteurs β -myocardiques [37], l'augmentation de la surface circulatoire liée à la circulation veineuse collatérale, l'anémie et les médiateurs cardiodépresseurs comme le monoxyde d'azote [38]. Dans les stades avancés, les résistances vasculaires systémiques sont nettement réduites et ne peuvent plus

être compensées par l'augmentation du débit cardiaque. D'autres mécanismes de compensation tels que l'activation du système rénine angiotensine et la rétention hydrosodée sont nécessaires. Ces mécanismes conduisent à l'apparition de l'ascite, de l'oedème et de l'insuffisance rénale par vasoconstriction intra-rénale (Figure 3).

Bien que la fonction myocardique contractile semble conservée à l'état d'équilibre, la réponse au stress est perturbée. Il existe une dysfonction cardiaque diastolique liée à la fois à l'infiltration oedémateuse de la paroi myocardique et à l'augmentation du volume sanguin circulant. La dysfonction cardiaque diastolique est différente de l'insuffisance cardiaque systolique secondaire à l'intoxication alcoolique [39].

Figure 3: Modifications cardiovasculaires au cours de la cirrhose.



D'après P. Gines, 2009 [42]

L'insuffisance hépatocellulaire est la conséquence d'une dysfonction hépatocytaire quantitative (diminution du nombre d'hépatocytes) et qualitative, secondaire à une diminution de la vascularisation hépatique. Contrairement à l'hypertension portale, les patients cirrhotiques ne développent pas systématiquement d'insuffisance hépatocellulaire. L'apparition de l'insuffisance hépatocellulaire complique l'élimination de l'ascite et est responsable d'une diminution des facteurs de l'hémostase : temps de prothrombine et facteur V. Malgré l'association fréquente d'une thrombopénie liée à la séquestration splénique et d'une diminution des facteurs pro-coagulants, l'augmentation du risque hémorragique n'est pas constante [40]. En effet, il est décrit chez certains patients une augmentation paradoxale du risque thrombotique, liée à une diminution concomitante des inhibiteurs de la coagulation [41].

1.5 Les facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques à moyen terme sont identifiés chez les patients hors réanimation et diffèrent en fonction de l'étiologie de la cirrhose. Un des principaux facteurs pronostiques est le contrôle étiologique de la cirrhose, notamment le sevrage de l'intoxication alcoolique, le contrôle de la répllication virale ou encore la désaturation en fer en cas d'hémochromatose.

Plusieurs éléments reflétant l'évolutivité de la maladie hépatique s'associent au pronostic. Le caractère compensé ou non de la cirrhose est défini par la présence d'ascite, d'une rupture de varice œsophagienne, d'une encéphalopathie ou d'un ictère [43]. La médiane de survie des patients porteurs d'une cirrhose compensée est de douze ans alors que la médiane de survie diminue à deux ans après un épisode de décompensation [44]. L'accumulation des événements de décompensation aggrave le pronostic. La mortalité à cinq ans après une hémorragie digestive est de 20%, mais augmente à 88% après une nouvelle décompensation [45]. La transplantation hépatique devient, chez ces patients, le seul traitement curatif.

Plusieurs scores ont été développés pour préciser le pronostic à moyen terme des patients cirrhotiques. Le plus connu est le score de Child-Pugh (Annexe 1). Il est classiquement calculé à distance d'un épisode aigu en fonction de la présence ou non d'une

ascite ou d'une encéphalopathie et de la mesure de l'albumine, de la bilirubine et de l'INR. Il définit trois stades de gravité croissante : A, B et C avec une mortalité à deux ans estimée respectivement à 5%, 30% et 40% [44]. Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) (Annexe 2), plus récemment développé, bénéficie d'une meilleure valeur prédictive de mortalité à trois mois. Il repose sur la mesure de la bilirubine, de l'INR et de la créatinine. Il est actuellement utilisé pour prioriser les patients sur liste de transplantation hépatique.

Lorsque les patients cirrhotiques sont admis en réanimation, les facteurs de risque permettant d'identifier les patients à haut risque de mortalité à court terme sont peu spécifiques [46]. Les facteurs de risque identifiés reflètent, pour la plupart, la gravité à l'admission définie par les défaillances d'organes. Dans une méta-analyse publiée en 2017, portant sur treize études, soit 2523 patients cirrhotiques admis en réanimation toutes causes confondues, la mortalité en réanimation était de 50%. La nécessité d'une suppléance d'organe correspondait aux facteurs de risque de mortalité les plus importants : ventilation mécanique invasive OR : 12.07 ($p < 0.001$), épuration extrarénale : 4.41 ($p < 0.001$), MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System) 2.07 ($p = 0.007$), noradrénaline 16.78 ($p < 0.001$). Deux motifs d'admission étaient significativement associés à la mortalité : un choc septique OR : 2.87 ($p < 0.001$) et une rupture de varice œsophagienne OR : 0.46 ($p < 0.001$) [47]. Les études s'intéressant spécifiquement aux patients cirrhotiques admis en réanimation pour un sepsis sévère ou un choc septique sont peu nombreuses. Les scores de gravité spécifiques de réanimation (SOFA, SAPS II, APACHE II) ou spécifiques de la maladie hépatique recalculés à l'admission (MELD, Child-Pugh, CLIF-SOFA) restent des facteurs pronostiques majeurs. Comme dans la population générale, un retard à l'antibiothérapie augmente le risque de mortalité OR : 1,1 ($p < 0.01$) par heure de retard ainsi qu'une antibiothérapie inadaptée OR : 9,5 ($p < 0.01$) [48]. Une étude portant sur une base de données multicentrique française incluant 2383 patients cirrhotiques a identifié d'autres facteurs de risque indépendamment associés à une surmortalité en réanimation : une admission pour raison médicale, une admission pour infection du liquide d'ascite, une bactériémie ou une infection fongique. À l'inverse, une admission directe en réanimation offre un meilleur pronostic [8].

1.6 La prise en charge en réanimation

La prise en charge du sepsis ou du choc septique repose sur les recommandations générales de la Surviving Sepsis Campaign (SCC) [49]. Les recommandations comprennent deux axes : le contrôle de l'infection et la restauration de l'état hémodynamique. Le contrôle de l'infection doit associer une antibiothérapie à large spectre adaptée au pathogène suspecté et administrée dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis, associée à un contrôle de la porte d'entrée infectieuse, lorsqu'il est possible. Un résumé des principales infections des patients cirrhotiques et de leurs antibiothérapies probabilistes est proposé dans le tableau 2. La restauration de l'état hémodynamique repose sur une expansion volémique par cristalloïdes (30 ml/kg) dans les trois heures suivant le diagnostic, avec un objectif de pression artérielle moyenne de 65 mmHg. L'utilisation de noradrénaline comme vasopresseur de première ligne doit être réalisée si nécessaire.

Tableau 2: Résumé des principales infections du patient cirrhotique et de leur traitement empirique.

Infection	Antibiothérapie
ILA-Bactériémies spontanées 1- <i>E. Coli</i> 2- <i>K. Pneumoniae</i> 3- <i>Enterobacter spp.</i> 4- <i>S. Viridans</i>	1- Céfotaxime 2 g/12h IV ou Ceftriaxone 1 g/12-24h IV ou Amoxicilline-Acide Clavulanique 1-0,2 g/6-8h IV 2- Ciprofloxacine 200 mg/12h IV ou Ofloxacine 400 mg/12h PO, si ILA non compliquées 3- Méropénème 1 g/8h si risque d'infections nosocomiales ou si forte prévalence de BLSE
Infections des voies urinaires 1- <i>E. Coli</i> 2- <i>K. Pneumoniae</i> 3- <i>E. Faecalis</i> 4- <i>E. Faecium</i>	1- Céfotaxime 2 g/12h IV ou Ceftriaxone 1 g/12-24h IV ou Amoxicilline-Acide Clavulanique 1-0,2 g/6-8h IV chez les patients en sepsis 2- Ciprofloxacine 500 mg/12h PO ou Cotrimoxazole (160-800 mg/12h PO), si infections non compliquées 3- Dans les zones à forte prévalence de BLSE: Nitrofurantoïne (50 mg/6h PO), si infections non compliquées et carbapénèmes, si infections nosocomiales
Pneumopathie 1- <i>S. Pneumoniae</i> 2- <i>M. Pneumoniae</i> 3- <i>H. Influenzae</i> 4- <i>Legionella spp.</i> 5- <i>K. Pneumoniae</i> 6- <i>E. Coli</i> 7- <i>P. Aeruginosa</i> 8- <i>S. Pureus</i>	Infections communautaires 1- Ceftriaxone 1 g/12-24h IV ou Amoxicilline-Acide Clavulanique 1-0,2 g/6-8h IV et un macrolide ou 2- Lévofloxacine 500 mg/24h IV ou PO Infections nosocomiale et associées aux soins 1- Méropénème 1 g/8h IV ou 2- Ceftazidime 2 g/8h IV + Ciprofloxacine 400 mg/8h IV 3- associer Vancomycine IV ou Linézolide chez les patients avec facteurs de risque de SARM
Infections des tissus mous 1- <i>S. Aureus</i> 2- <i>S. Pyogenes</i> 3- <i>E. Coli</i> 4- <i>K. Pneumoniae</i> 5- <i>P. Aeruginosa</i>	Infections communautaires 1- Amoxicilline-Acide Clavulanique 1-0,2 g/6-8h IV ou 2- Ceftriaxone 1 g/12-24h IV + cloxacilline 2 g/6h IV Infections nosocomiales et associées aux soins 1- Méropénème 1 g/8h IV ou ceftazidime 2 g/8h IV + glycopeptide

ILA, infection du liquide d'ascite; IV, intra-veineux; PO, per os; BLSE, bêtalactamases à spectre étendu; SARM, staphylocoque résistant à la méticilline. D'après C.A. Philips, 2016 [50]

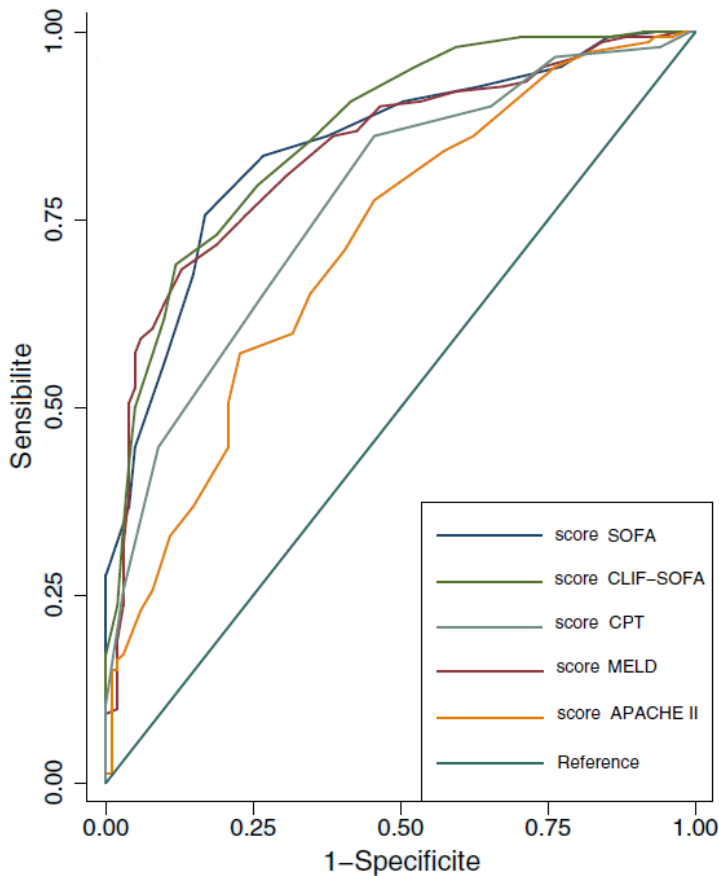
L'utilisation de l'albumine comme soluté de remplissage dans le sepsis est controversée. Le bénéfice théorique de l'utilisation de l'albumine est d'associer des propriétés anti-inflammatoires à une diminution de la fuite capillaire liée à l'altération de

l'endothélium vasculaire [51]. Cependant, aucune étude randomisée n'a démontré un bénéfice à l'utilisation de l'albumine dans la population générale [52]. L'analyse en sous-groupe laisse supposer un effet bénéfique pour les patients en sepsis sévère. Chez les patients cirrhotiques, l'utilisation de l'albumine à 20% comme soluté de remplissage a montré une efficacité dans la prévention du syndrome hépato-rénal aigu et une diminution de la mortalité dans l'infection spontanée de liquide d'ascite sans état de choc [53]. L'effet de l'albumine a longtemps été attribué à son pouvoir expansif. Cependant, il existerait un bénéfice immunomodulateur. O'Brien *et al.* ont montré un mécanisme d'action différent du pouvoir expansif [54]. La perfusion d'albumine était associée à une diminution du taux plasmatique de prostaglandine E2. Cette dernière étant corrélée au phénomène d'immunodépression « sepsis-like ». Trois études – une dans un modèle animal et deux chez l'homme – ont observé un effet hémodynamique bénéfique de l'albumine en comparaison à un hydroxyéthylamidon [55-57]. Dans l'étude de Bortoluzzi *et al.* chez l'animal, une diminution des taux plasmatiques de TNF-alpha et de NO synthétase était associée à la perfusion d'albumine. Ces résultats appuient l'hypothèse d'une modulation de l'inflammation responsable d'une diminution de la vasodilatation artérielle.

1.7 Approche statistique et choix du score d'ajustement

L'identification des facteurs de risque consiste à comparer le délai de survie des patients en présence et en l'absence du facteur étudié. Dans un premier temps, l'analyse est univariée, en comparant les distributions de ces délais de survie selon la valeur du facteur de risque ou covariable. Il est ensuite utile de pouvoir prendre en compte simultanément l'effet de plusieurs covariables. Cela permet non seulement d'augmenter la puissance en homogénéisant les groupes, mais aussi d'éliminer les facteurs de confusion connus ou suspectés. Le modèle de Cox est le modèle d'analyse multivariée le plus utilisé dans la recherche biomédicale en matière d'analyse de survie [58]. Il permet d'estimer à partir de données d'observation l'effet d'une variable sur la survie après ajustement sur les autres variables explicatives de décès.

Figure 4: Performances prédictives des scores de gravité.



*Prédiction de la mortalité en réanimation des patients cirrhotiques toutes causes d'admission confondues.
D'après E. Sy, 2016 [65]*

mortalité des patients cirrhotiques (Figure 4) [63, 64]. Le score CLIF-SOFAs (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment score) a été développé pour les patients cirrhotiques (Annexes 4). Il prend en compte les spécificités de la maladie hépatique en attribuant un poids plus important aux marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire (INR et encéphalopathie). Plus récemment, plusieurs scores dérivant du score CLIF-SOFA ont été proposés : pour diagnostiquer l'IHAC, le CLIF-C-OFs (CLIF Consortium Organ Failure score) et pour prédire la mortalité, le CLIF-C ACLFs (CLIF-CONSORTIUM ACLF score) (Annexe 6) [34]. Le choix du score permettant d'ajuster sur la gravité (MELD, SOFA, CLIF-SOFA, CLIF-C-OF, CLIF-C ACLF) sera fait en fonction de la vraisemblance du modèle. Le modèle multivarié dont le score maximise le rapport de vraisemblance sera conservé.

En réanimation, le principal facteur de risque de mortalité est la gravité à l'admission mesurée par des scores de défaillances d'organes [59-61]. Le score le plus utilisé dans la population générale est le SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) (Annexe 3) [62]. Cependant, le score SOFA ne prend pas en compte toutes les spécificités physiologiques des patients cirrhotiques. Le score Child-Pugh et le score de MELD, décrits précédemment, sont également utilisés pour évaluer le pronostic des patients cirrhotiques admis en réanimation. Néanmoins, ils semblent moins performants que les scores spécifiques de réanimation pour prédire la

1.8 Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la mortalité à 28 et 90 jours des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique et identifier leurs facteurs de risque de mortalité à 28 jours.

2.1 Population

Tous les patients enregistrés comme cirrhotiques par les cliniciens dans la base de données OUTCOMEREA et admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique entre 1997 et 2014 ont été inclus. Les patients admis pour un second épisode de sepsis sévère ou de choc septique, les patients admis pour une transplantation hépatique et les patients transplantés du foie ont été exclus.

Le diagnostic de cirrhose était retenu par les médecins exerçant dans les centres participants à la base de données, s'il existait une cirrhose prouvée par une biopsie ou une hypertension portale documentée ou un épisode d'hémorragie gastro-intestinale haute par hypertension portale ou un épisode d'encéphalopathie ou encore de coma d'origine hépatique [66].

Comme le codage du sepsis a été jugé peu fiable sur la base de données [67], nous avons utilisé les paramètres répondant aux définitions de SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique) et aux dysfonctions d'organes recueillies dans la base de données. Au minimum, deux des critères suivants étaient requis pour le diagnostic de SIRS : une température centrale supérieure ou égale à 38°C ou inférieure ou égale à 36°C, une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 90 battements/min, une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 20 respirations/min, une pression partielle en dioxyde de carbone (PCO₂) de 32 mmHg ou moins ou le recours à une ventilation mécanique, et une hyperleucocytose supérieure ou égale à 12 000/mm³ ou une leucopénie inférieure ou égale à 4000/mm³. Le sepsis sévère était défini par un épisode infectieux cliniquement suspecté ou documenté microbiologiquement associé à un SIRS et à au moins une défaillance d'organe. Le choc septique était défini par un sepsis sévère associé à une hypotension résistante à une expansion volémique optimale.

Concernant les défaillances d'organes, la défaillance hémodynamique était définie par un traitement par amine vasoactive ou inotrope ou une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une diminution de la pression artérielle systolique d'au moins 40 mmHg par rapport à sa valeur de base ; la défaillance rénale était définie par une diurèse inférieure ou égale à 700 ml/24h chez un patient précédemment non dialysé pour une insuffisance rénale chronique ; la défaillance respiratoire était définie par une pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) inférieure à 70 mmHg ou la nécessité d'une ventilation mécanique ou un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 250 (ou inférieur 200 chez les patients avec une pneumopathie) ; la défaillance hématologique était définie par une thrombopénie inférieure à 80 000/mm³. Les patients recevant des amines vasoactives ou un traitement inotrope positif et ayant une dysfonction d'organe sans épisode hypotensif prolongé étaient définis comme choc septique [68].

2.2 Base de données et recueil de données

Les variables suivantes étaient recueillies prospectivement dans la base de données : l'année d'admission, la mortalité, la durée d'hospitalisation, le site et le germe de l'infection, les caractéristiques démographiques, l'âge (années), le sexe, le poids (kg), la taille (cm), l'IMC (kg/m²). Lorsque le poids sec était inconnu, les valeurs mesurées pendant les deux premières journées de réanimation étaient utilisées. Le coma était défini par un score de Glasgow observé strictement inférieur à 9 au cours des deux premières journées d'hospitalisation. Les données biologiques : leucocytes (G/l), potassium (mmol/l), sodium (mmol/l), bilirubine (μmol/l), taux de prothrombine (%), plaquettes (G/l), lactate artériel (mmol/l) correspondaient aux valeurs minimales observées pendant les deux premières journées d'hospitalisation. La survenue d'un épisode hypoglycémique (glycémie capillaire inférieure à 3 mmol/l), d'une bactériémie pendant l'une des deux premières journées d'hospitalisation était recueillie. Le score de SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) était recueilli à l'admission. Les valeurs de score SOFA étaient recueillies quotidiennement. Le score de MELD était recalculé à partir de la créatinine, de la bilirubine et de l'INR mesurés pendant les deux premières journées d'hospitalisation. La nécessité d'amine vasopressive, de ventilation mécanique invasive, d'épuration extra-rénale, d'administration d'albumine, de corticoïdes, ainsi que les transfusions de culots globulaires et de plasmas frais congelés étaient

recueillies. Le sepsis était considéré nosocomial s'il survenait plus de 48h après l'admission à l'hôpital. Les décisions de limitations thérapeutiques précoces pendant les deux premières journées étaient recueillies.

Les variables suivantes étaient recueillies par la relecture des comptes-rendus d'hospitalisation : le mode de vie (marié ou en couple, célibataire, divorcé, veuf), la profession (actif, chômage, en invalidité, retraité ou non référencé), l'étiologie alcoolique de la cirrhose, la persistance d'une intoxication alcoolique, la prise d'un traitement par bêtabloquant, une antibioprophylaxie par quinolone, un hépato-carcinome connu, le score de Child-Pugh hors décompensation, le service de provenance (Urgences/SAMU, Hépatogastro-entérologie ou autre secteur d'hospitalisation), la présence de signes d'encéphalopathie à l'examen clinique d'admission, la présence d'une ascite à l'examen clinique d'admission et la cause du décès en réanimation.

Le site et le germe de l'infection initiale étaient recueillis à partir des comptes-rendus d'hospitalisation, lorsque les données étaient manquantes dans la base de données. L'antibiothérapie était considérée adaptée lorsqu'un antibiotique présentant une activité in vitro sur le germe de l'infection était administré pendant les deux premières journées d'hospitalisation. Lorsque le germe était inconnu ou lorsque les prélèvements étaient négatifs, l'antibiothérapie était considérée adaptée lorsqu'elle respectait les recommandations françaises.

Le statut nutritionnel était codé dénutrition s'il était décrit dans le compte-rendu d'hospitalisation ou dans la base de données. Lorsque ces informations ne figuraient pas dans le compte-rendu, les données étaient enregistrées comme non renseignées.

2.3 Méthodologie statistique

Analyse univariée :

Les données étaient exprimées en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane et interquartiles (IQR) pour les variables quantitatives. Les données manquantes étaient implémentées à la médiane lorsqu'elles étaient inférieures à

10%. Les variables quantitatives étaient binarisées en utilisant la valeur médiane. Les patients sortant à domicile ou en soins de suites avant 28 ou 90 jours étaient prolongés vivant respectivement jusqu'à 28 ou 90 jours. L'identification des facteurs de risque de mortalité à 28 jours était réalisée avec un modèle de Cox univarié et censuré à 28 jours. Le score de gravité (score SOFA, score MELD, score CLIF-OF et score CLIF-C ACLF) maximisant le rapport de vraisemblance en analyse univariée était conservé pour l'ajustement de l'analyse multivariée.

Analyse multivariée :

Les variables statistiquement significatives à 20% en analyse univariée et non colinéaires étaient utilisées dans le modèle de l'analyse multivariée stratifiée par centre et ajustée sur la gravité à l'admission. Les variables du modèle final étaient sélectionnées par un modèle « stepwise » avec un seuil à 10%. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement. Les résultats ont été présentés en utilisant des Hazard Ratio (HR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Analyse de sensibilité :

Une analyse des facteurs de risque de mortalité à 90 jours était réalisée. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4®.

2.4 Conditions éthiques

En accord avec la réglementation française, la base de données OUTCOMEREA a été approuvée par le Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL 1675804 v 0).

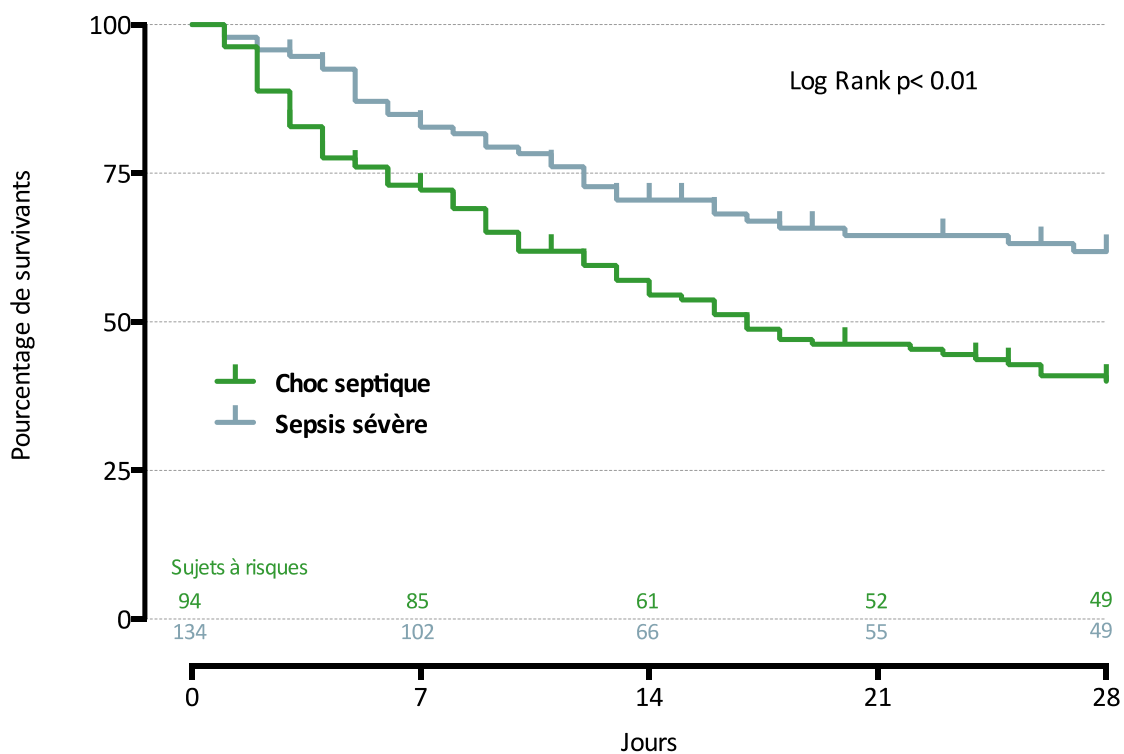
Résultats

Deux cent vingt-huit patients ont été enregistrés comme cirrhotiques dans la base de données OUTCOMEREA entre 1997 et 2014. Cent soixante-trois patients (71%) étaient des hommes. L'âge médian était de 61 ans [52-66]. Au cours des deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation, 163 patients (71%) nécessitaient une ventilation mécanique invasive, 140 patients (61%) nécessitaient un traitement par vasopresseur, 45 patients (20%) nécessitaient une épuration extra-rénale. La mortalité à 28 jours selon la méthode de Kaplan-Meier était de 51% (IC95% 45-58). Lorsque les patients étaient admis pour sepsis sévère, la mortalité à 28 jours était de 38% (IC95% 29-49) et lorsqu'ils étaient admis en choc septique la mortalité à 28 jours était de 60% (IC95% 51-69) (Figure 5). La mortalité à 90 jours selon la méthode de Kaplan Meier était de 63% (IC95% 56-70) (Figure 6). Il n'existait pas de différence de mortalité entre les différents centres ($p=0.96$) ou lorsque la prise en charge était réalisée avant 2008 ($p=0.96$). Cent vingt patients sont décédés au cours de leur séjour en réanimation. Le décès est survenu après une décision de limitation thérapeutique chez 79 patients (66%). Les causes de décès étaient un épisode septique initial chez 23 patients (19%), un arrêt cardiorespiratoire hypoxique ou rythmique chez 6 patients (5%), un tableau de défaillance multiviscérale sans étiologie retrouvée chez 5 patients (4%), une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique chez 4 patients (3%) et un choc hémorragique chez 3 patients (2%). L'analyse univariée des facteurs de risques liés au terrain et à la maladie chronique sont présentés dans le tableau 3, des facteurs de risque liés aux caractéristiques du sepsis à l'admission dans le tableau 4, des facteurs de risque liés aux caractéristiques clinico-biologiques dans le tableau 5 et des facteurs de risque liés aux éléments de la prise en charge dans les 48 premières heures dans le tableau 6.

En analyse multivariée, le score de gravité maximisant le rapport de vraisemblance du modèle final était le score SOFA. Les variables identifiées au cours des deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation comme indépendamment associées à la mortalité à 28 jours dans la procédure "stepwise" étaient le sexe (femme) (HR: 1.72 ; IC95% [1.12-2.6], $p=0.01$), un score de Child-Pugh classe C (HR: 1.40 ; IC95% [0.64-3.05], $p=0.39$), un score

Child-Pugh non référencé (HR: 2.28 ; IC95% [1.33-5.37], $p < .01$), une insuffisance cardiaque chronique (HR: 2.51 ; IC95% [1.08-5.84], $p = 0.03$), une insuffisance rénale chronique (HR: 4.19 ; IC95% [1.44-12.17], $p < .01$), un transfert d'hépatogastro-entérologie (HR : 2.11 ; IC95% [1.30-3.45], $p < .01$), un lactate plasmatique entre 2 et 4 mmol/l (HR : 1.82 ; IC95% [0.96-3.45], $p = 0.07$), un lactate plasmatique supérieur à 4 mmol/l (HR : 3.40 ; IC95% [1.78-6.49], $p < .01$), une antibiothérapie inadaptée (HR : 1.78 ; IC95% [1.00-3.14], $p = 0.05$), une transfusion de plasma frais congelé (HR : 1.63 ; IC95% [1.01-2.63], $p = 0.05$) et une décision de limitation thérapeutique (HR: 5.29 ; IC95% [2.87-9.72], $p < .01$). Les facteurs de risque identifiés dans le modèle ajusté sur le CLIF-SOFA étaient identiques. L'analyse de survie à 90 jours est présentée dans les annexes de 7-A à 7-E.

Figure 5: Mortalité à 28 jours des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique.



Discussion

Avec une mortalité de 51% à 28 jours et de 63% à 90 jours, notre étude confirme le pronostic sombre des patients cirrhotiques admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique. En 2010, Das *et al.* ont montré un taux de survie comparable avec une mortalité à 6 mois de 36%, une mortalité hospitalière et en réanimation respectivement de 46% et 59%. Cette étude monocentrique incluait des patients admis pour sepsis et des patients admis pour d'autres causes et évaluait la mortalité à différents délais de l'admission. Bien que plus sévères, les patients de notre étude présentaient un meilleur pronostic [4]. Le pronostic des patients inclus dans notre cohorte était également meilleur que dans une autre cohorte française multicentrique publiée par le groupe CUB-Réa incluant uniquement des patients en choc septique (65.5% de mortalité en réanimation) [8]. Dans leur travail, aucune donnée concernant le pronostic à moyen terme n'était disponible. Une amélioration du pronostic en réanimation de ces patients au cours des dix dernières années était objectivée. La plus faible mortalité retrouvée dans notre travail confirme que, de nos jours, l'admission en réanimation des patients cirrhotiques ne doit pas être retardée en raison d'une hypothétique survie.

Malgré l'amélioration du pronostic, une limitation thérapeutique au cours du séjour en réanimation était réalisée chez 35% de nos patients. Ce taux est proche de celui retrouvé dans une étude multicentrique portant sur 148 réanimations françaises réalisée en 2001 et incluant 7309 patients dont 316 patients cirrhotiques toutes causes d'admission en réanimation confondues. Il était de 30% au cours du séjour en réanimation pour les patients cirrhotiques contre 11% dans le reste de la population. Cette comorbidité était associée statistiquement à un taux plus élevé de limitation thérapeutique au cours du séjour en réanimation ($p < 0.05$), au même titre que les cancers solides, les maladies neurodégénératives et l'insuffisance cardiaque terminale. Lorsque les soignants étaient interrogés, les principales raisons avancées motivant la limitation thérapeutique étaient la futilité des soins, l'âge élevé et la qualité de vie proposé [69]. Dans une étude européenne, des chiffres assez proches sont retrouvés dans la population générale avec 13% de

limitation au cours du séjour hospitalier. Les patients présentant une défaillance hépatique présentaient un risque plus élevé d'être limités au cours de l'hospitalisation OR : 3.94 ($p < 0.006$). Cette décision était prise dans un délai médian de trois jours [70]. Dans notre étude, la limitation thérapeutique survenait en médiane dès le deuxième jour. Cette donnée suggère que malgré l'admission en réanimation de ces patients, il est attendu, de la part des cliniciens, une rapide amélioration clinique motivant la poursuite d'une prise en charge agressive.

Plusieurs auteurs ont montré que le nombre de défaillance d'organe à trois jours de l'admission en réanimation pouvait aider à identifier les patients à très haut risque de décès [4]. Les scores pronostiques peuvent également aider à identifier les patients à haut risque de mortalité. Dans beaucoup d'études de réanimation, le score de Child-Pugh recalculé à l'admission en réanimation est hautement prédictif de la mortalité, mais sans différenciation de l'insuffisance hépatique aiguë sur chronique [71]. Dans notre étude, le score de Child-Pugh était mesuré hors décompensation ce qui explique le nombre important de données non référencées. Néanmoins, un score non référencé était indépendamment associé à une surmortalité à 28 jours, reflétant probablement l'impact du manque de suivi médical. En ce qui concerne les scores pronostiques, notre étude confirme les résultats déjà publiés, suggérant que le CLIF-SOFA n'apportait pas d'informations supplémentaires en comparaison du score de SOFA. En effet, dans une large cohorte de 635 patients de réanimation, Theocharidou *et al.* ont montré que le score SOFA était aussi performant que le score de CLIF-SOFA pour prédire la mortalité hospitalière des patients cirrhotiques admis en réanimation, dont 24% ($n=152$) pour sepsis [72]. Le CLIF-SOFA semble plus performant hors réanimation pour estimer mortalité des patients en décompensation [73]. Dans notre étude, le score de MELD, comme précédemment décrit, ne présentait pas de supériorité dans la prédiction de la mortalité des patients de réanimation [74].

Notre étude a également identifié les patients transférés d'un service d'hépatogastro-entérologie comme à haut risque de mortalité. L'analyse à postériori de ces patients montrait des patients significativement plus jeunes avec un score de Child-Pugh et un score de MELD significativement plus élevés à l'admission. Récemment, Galbois *et al.* ont démontré, de manière similaire, qu'une admission directe en réanimation était associée à

une mortalité plus faible sans précision concernant l'activité du service lorsque l'admission était indirecte [8]. Nous pouvons émettre trois hypothèses. Premièrement, ces patients seraient plus jeunes et porteurs d'une hépatopathie plus évoluée, candidats à la transplantation hépatique. Deuxièmement, leur admission en réanimation aurait été réalisée tardivement. Troisièmement, il existerait une IHAC aggravant leur pronostic.

Le sexe féminin est associé à un moins bon pronostic. Lorsque le sepsis est étudié dans la population générale, les femmes présentent un meilleur pronostic [75]. Dans le cas de la cirrhose hépatique, l'influence du sexe sur la survie est moins claire. Dans l'hépatopathie alcoolique, les femmes ont un pronostic défavorable [76, 77]. Dans notre cohorte, la cirrhose est d'origine alcoolique dans 82% des cas. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'influence du genre sur la mortalité à 28 jours dans notre étude est liée à la présence de la maladie hépatique plus qu'au sepsis.

Comme il a été précédemment décrit, le germe responsable de l'infection n'apparaît pas comme un facteur pronostic majeur [78]. Chez les patients cirrhotiques présentant une infection hors réanimation, le site privilégié est l'infection du liquide d'ascite [79]. En réanimation, l'infection du liquide d'ascite est moins fréquente et la pneumopathie infectieuse devient la première cause de sepsis [80]. Notre étude confirme ces résultats, mais sans différence de pronostic lié au site infectieux. L'élément principal lié à l'infection et influençant le pronostic était une antibiothérapie initiale inadaptée. Dans une très large étude prospective, Y.M. Arabi *et al.* ont trouvé que l'antibiothérapie initiale inadaptée était associée à une surmortalité des patients cirrhotiques en choc septique [48], l'antibiothérapie était inadaptée dans 24% des cas. Dans notre étude, la proportion d'antibiothérapie inadaptée était seulement de 11% (n=26). Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés dans la population générale des patients admis pour choc septique (13%) [81]. La différence observée ne semble pas s'expliquer par la proportion de bactéries multi-résistantes entre les deux études. Le germe retrouvé le plus fréquemment chez les 26 patients pour qui l'antibiothérapie était inadaptée était *Staphylococcus aureus* 35% (n=9), en particulier lorsque l'infection concernait les tissus mous. Les autres germes étaient des entérobactéries 23% (n=6) et des entérocoques ou streptocoques 15% (n=4). Nous avons retrouvé un taux très faible de germes résistants dans ce contexte. L'ensemble suggère qu'une

antibiothérapie probabiliste, excluant les Gram positifs, paraît inappropriée. Dix patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie dans les deux premiers jours suivant l'admission en réanimation par erreur de diagnostic à l'admission. L'antibiothérapie chez ces patients ne doit pas être limitée et la bithérapie peut être utile à l'élargissement du spectre. Adrie *et al.* ont démontré que l'association entre une pénicilline avec ou sans inhibiteur et une fluoroquinolone pouvait offrir un meilleur spectre d'action qu'une association avec un aminoglycoside [82].

Une expansion volémique par 30 ml/kg de cristalloïdes dans les trois premières heures est fortement recommandée pour la prise en charge des patients en sepsis sévère et en choc septique (Surviving Sepsis Campaign 2016 (SSC)) [49]. L'albumine peut être utilisée comme soluté de remplissage quand les patients nécessitent un remplissage supplémentaire à l'expansion volémique initiale par cristalloïdes. Dans un essai randomisé, l'utilisation de l'albumine dans le choc septique n'entraînait pas de différence de mortalité, l'étude a cependant démontré l'innocuité de l'utilisation de l'albumine [83]. Dans notre étude, l'utilisation d'albumine n'a pas démontré de bénéfice sur la mortalité à 28 et 90 jours. Cependant, l'albumine a montré un effet bénéfique dans la prévention du syndrome hépatorenal et sur la survie des patients cirrhotiques avec une infection du liquide d'ascite [53]. Une revue de la littérature récente suggère le rôle anti-inflammatoire joué par l'albumine chez les patients cirrhotiques [84]. D'autres études semblent donc nécessaires pour identifier le rôle précis de l'albumine chez les patients cirrhotiques.

L'hydrocortisone à la dose de 200mg par jour est proposée par la SCC dans la prise en charge du choc septique si l'expansion volémique initiale et les amines vasopressives ne permettent pas de restaurer le statut hémodynamique [49]. Chez la moitié des patients cirrhotiques en choc septique il existe une insuffisance surrénalienne[12]. Les résultats d'essais thérapeutiques incluant un faible nombre de patients sont divergents [85, 86]. Dans notre étude, les données permettant d'évaluer la fonction surrénalienne n'étaient pas disponibles et un traitement initial par corticoïdes n'était pas associé à un bénéfice sur la mortalité. Le seul traitement symptomatique associé à une augmentation de la mortalité était la perfusion de PFC dans les deux premiers jours en réanimation. L'analyse des patients nécessitant des PFC dans les deux premiers jours de réanimation a montré, dans ce groupe,

significativement plus de syndrome hémorragique dans les deux premiers jours, plus de transfusion de CGR, un INR et un score de SOFA plus élevés à l'admission. Un besoin transfusionnel en CGR a été identifié comme un facteur de risque de mortalité à 28 jours chez les patients cirrhotiques en choc septique [8]. La perfusion de PFC ou de CGR ne semble être que le reflet d'un syndrome hémorragique associé au sepsis et à la gravité de ces patients à l'admission.

Une méta-analyse récente a montré que la cinétique du taux de lactate plasmatique était prédictive de la mortalité dans le sepsis [87]. La dysfonction hépatique est associée à un défaut de clairance du lactate et à un retard dans sa normalisation au cours du sepsis [88]. Notre étude confirme l'association entre l'hyperlactatémie et la mortalité dans le sepsis, d'autant plus si celle-ci est supérieure à 4 mmol/l [89]. Malheureusement, nous n'avions pas l'information nécessaire pour évaluer la relation entre clairance hépatique du lactate et pronostic des patients.

Notre étude présente plusieurs limites. La première concerne le recueil rétrospectif des informations en rapport avec la maladie chronique hépatique et principalement le fait que le score de Child-Pugh soit peu référencé. Ce manque de données peut avoir biaisé notre interprétation du score. Néanmoins, ces données non référencées sont concordantes avec la faible proportion de patients suivis par des gastro-entérologues et l'absence de données référencées peut refléter l'admission de patients chez qui la cirrhose était inconnue. La deuxième limite est l'important taux de limitation thérapeutique précoce. Cet élément peut être responsable d'une surestimation de la mortalité. Toutefois, notre étude était la première à prendre en compte cette information dans la recherche de facteurs de risque. La dernière limite de notre étude concerne le manque de puissance au regard de certaines études récentes analysant de grandes bases de données. Néanmoins, nos données disposent de plus de détails informatifs sur la maladie chronique, sur le mode de vie et la prise en charge en réanimation.

Conclusion

Le pronostic des patients cirrhotiques admis en réanimation pour un sepsis sévère ou un choc septique est sombre avec une mortalité à 28 jours de 51% et à 90 jours de 63%. Les dysfonctions d'organes définies par le score de SOFA reste le principal facteur associé à la mortalité. Plusieurs caractéristiques importantes et indépendantes de la prise en charge peuvent être identifiées à l'admission et guider la décision de prise en charge de ces patients en réanimation.

Tableau 3 : Caractéristiques liées au terrain et à la maladie chronique.

Variabes	Effectif total (n=228)	Vivant à 28 jours (n=118)	Décédé à 28 jours (n=110)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée
Age > 60 ans	117 (51.3%)	57 (48.3%)	60 (54.5%)	0.85 (0.58-1.23)	0.39
Homme	163 (71.5%)	89 (75.4)	74 (67.3)	0.73 (0.49-1.08)	0.12
Dénutrition*	41 (20.0%)	23 (19.5%)	18 (16.4%)	1.28 (0.77-2.12)	0.34
Statut marital					0.71
Marié	61 (26.7%)	36 (30.5%)	25 (22.7%)	1	
Célibataire	38 (16.7%)	23 (19.5%)	15 (13.6%)	0.92 (0.48-1.74)	
Divorcé	16 (7.0%)	9 (7.6%)	7 (6.4%)	1.13 (0.49-2.61)	
Veuf	12 (5.3%)	5 (4.2%)	7 (6.4%)	1.37 (0.60-3.16)	
Non référencé	101 (44.3%)	45 (38.2%)	56 (50.9%)	1.29 (0.80-2.06)	
Situation professionnelle					
Actif	15 (6.6%)	6 (5.1%)	9 (8.2%)	1	
Sans emploi	31 (13.6%)	17 (14.4%)	14 (12.7%)	0.76 (0.33-1.76)	0.53
Invalité	19 (8.3%)	15 (12.7%)	4 (3.6%)	0.26 (0.08-0.86)	0.03
Retraité	54 (23.7%)	28 (23.7%)	26 (23.6%)	0.78 (0.36-1.66)	0.51
Non référencé	109 (47.8%)	52 (44.1%)	57 (51.8%)	0.79 (0.39-1.59)	0.50
Suivi par un gastro-entérologue	90 (39.5%)	44 (37.3%)	46 (41.8%)	1.07 (0.73-1.56)	0.71
Cirrhose alcoolique	187 (82.0%)	94 (79.7%)	93 (84.5%)	1.21 (0.72-2.04)	0.46
Alcoolisme non sevré	134 (58.8%)	63 (53.4%)	71 (64.5%)	1.35 (0.92-2.00)	0.13
Prophylaxie par béta-bloquant	42 (18.4%)	27 (22.9%)	15 (13.6%)	0.65 (0.38-1.13)	0.13
Prophylaxie par Quinolone	14 (6.1%)	8 (6.8%)	6 (5.5%)	0.80 (0.35-1.82)	0.59
Carcinome hépatocellulaire	17 (7.5%)	12 (10.2%)	5 (4.5%)	0.49 (0.19-1.17)	0.11
Child-Pugh score					0.05
A et B	38 (16.7%)	27 (22.9%)	11 (10.0%)	1	
C	33 (14.5%)	13 (11.0%)	20 (18.2%)	2.63 (1.26-5.49)	0.01
Non référencé	157 (68.9%)	78 (66.1%)	79 (71.8%)	2.26 (1.20-4.26)	0.01
Insuffisance cardiaque chronique	11 (4.8%)	2 (1.7%)	9 (8.2%)	2.36 (1.19-4.69)	0.01
Insuffisance rénale chronique	8 (3.5%)	3 (2.5%)	5 (4.5%)	1.92 (0.78-4.72)	0.16
Insuffisance respiratoire chronique	26 (11.4%)	13 (11.0%)	13 (11.8%)	1.03 (0.58-1.83)	0.93
Immunodépression	29 (12.7%)	17 (14.4%)	12 (10.9%)	0.88 (0.48-1.61)	0.68

Tableau 4 : Caractéristiques du sepsis à l'admission.

Variables	Effectif total (n=228)	Vivant à 28 jours (n=118)	Décédé à 28 jours (n=110)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée
Choc septique	134 (58.8%)	58 (49.1%)	76 (69.1%)	1.87 (1.25-2.80)	<.01
Services d'origine					
Urgences et SAMU	118 (51.7%)	68 (57.6%)	50 (45.5%)	1	
Hépatogastro-entérologie	36 (15.8%)	10 (8.5%)	26 (23.6%)	1.96 (1.22-3.15)	<.01
Autres services	74 (32.5%)	40 (33.9%)	34 (30.9%)	0.99 (0.64-1.53)	0.97
Sites					
Poumon	86 (37.7%)	51 (43.2%)	35 (31.8%)	1	
ILA et bactériémie primaire	36 (15.8%)	15 (12.7)	21 (19.1)	2.06 (1.20-3.54)	<.01
Abdominal autre	46 (20.2%)	25 (21.2%)	21 (19.1%)	1.22 (0.71-2.10)	0.46
Génito-urinaire	20 (8.8%)	9 (7.6%)	11 (10.0%)	1.60 (0.81-3.15)	0.17
Peau et tissu mou	23 (10.1%)	12 (10.2%)	11 (10.0%)	1.14 (0.58-2.25)	0.70
Germes					
Entérobactéries	64 (28.1%)	27 (22.9%)	37 (33.6%)	1	
<i>Entérocooccus et Streptococcus</i>	41 (17.2%)	26 (22.0%)	15 (13.6%)	0.52 (0.28-0.94)	0.03
<i>Staphylocoque aureus</i>	28 (12.3%)	11 (9.3%)	17 (15.5%)	0.91 (0.51-1.61)	0.74
<i>Pseudomonas et Acinetobacter</i>	12 (5.3%)	6 (5.1%)	6 (5.5%)	0.73 (0.31-1.72)	0.47
Prélèvements négatifs	61 (26.7%)	33 (28.0%)	28 (25.5%)	0.78 (0.48-1.27)	0.32
Infection nosocomiale	81 (35.5%)	36 (44.4%)	45 (55.6%)	1.17 (0.80-1.71)	0.41
Bactériémie	160 (70.2%)	77 (65.3%)	83 (75.5%)	1.55 (1.01-2.40)	0.05
BLSE ou SARM	6 (2.6%)	2 (1.7%)	4 (3.6%)	1.36 (0.50-3.39)	0.55

Définitions : ILA, infection du liquide d'acite ; HR, Hazard Ratio

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques et biologiques dans les deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation.

Variables	Effectif total (n=228)	Vivant à 28 jours (n=118)	Décédé à 28 jours (n=110)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée
<i>Clinique et biologie à l'admission</i>					
Episode hypoglycémique (< 3 mmol/l)	23 (10.1%)	7 (5.9%)	16 (14.5%)	2.21 (1.30-3.76)	<.01
Hyponatrémie (< 135mmol/l)	91 (39.9%)	48 (40.7%)	43 (39.1%)	1.07 (0.73-1.57)	0.73
Lactatémie					0.05
≤ 2mmol/l	52 (22.8%)	37 (31.4%)	43 (39.1%)	1	
2 à 4 mmol/l	90 (39.5%)	52 (44.1%)	38 (34.5%)	1.69 (0.03-3.08)	0.08
> 4 mmol/l	86 (37.7%)	29 (24.6%)	57 (51.8%)	3.46 (1.95-6.11)	<.01
Score de pronostic à l'admission					
CLIF-SOFA	12 [9-16]	10 [8-13]	15 [12-18]	1.18 (1.13-1.24)	<.01
CLIF-C OFs	12 [10-13]	11 [9-12]	13 [12-15]	1.32 (1.23-1.42)	<.01
CLIF-C ACLF	59 [51-66]	54 [46-60]	64 [58-71]	1.06 (1.04-1.08)	<.01
MELD	22 [15-28]	17 [13-24]	26 [19-32]	1.07 (1.05-1.10)	<.01
SOFA	11 [8-14]	9 [6-12]	14 [10-17]	1.19 (1.4-1.25)	<.01

Définitions : HR, Hazard Ratio

Tableau 6 : Eléments de la prise en charge du sepsis dans les deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation.

Variables	Effectif total (n=228)	Vivant à 28 jours (n=118)	Décédé à 28 jours (n=110)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée
Antibiothérapie inadaptée	26 (11.4%)	10 (8.5%)	16 (14.5%)	1.50 (0.88-2.56)	0.13
Corticothérapie	58 (25.4%)	21 (17.8%)	37 (33.6%)	1.79 (1.21-2.67)	<.01
Transfusion de CGR	59 (25.9%)	24 (20.3%)	35 (31.8%)	1.55 (1.04-2.32)	0.03
Transfusion PFC	47 (20.6%)	15 (12.7%)	32 (29.1%)	1.99 (1.32-3.01)	<.01
Administration d'albumine	80 (35.1%)	36 (30.5%)	44 (40.0%)	1.31 (0.89-1.92)	0.17
Limitation thérapeutique	24 (10.5%)	4 (3.4%)	20 (18.2%)	3.95 (2.41-6.47)	<.01

Définition : CGR, Concentrés de Globules Rouges ; PFC, Plasma Frais Congelé ; HR, Hazard Ratio

Bibliographie

1. Naveau S, Perlemuter G, Balian A: **Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose : Cirrhose.** *LA REVUE DU PRATICIEN* 2005, **55**(14):1527-1532.
2. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G *et al*: **Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study.** *Dig Liver Dis* 2001, **33**(1):41-48.
3. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Olson JC, Subramanian RM, Brown G, Noble NA, Thacker LR, Kamath PS *et al*: **Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience.** *Hepatology* 2012, **56**(6):2328-2335.
4. Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, Moreau R, Offenstadt G: **Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival.** *Crit Care Med* 2010, **38**(11):2108-2116.
5. Sauneuf B, Champigneulle B, Soummer A, Mongardon N, Charpentier J, Cariou A, Chiche JD, Mallet V, Mira JP, Pene F: **Increased survival of cirrhotic patients with septic shock.** *Crit Care* 2013, **17**(2):R78.
6. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Fang JT, Weng HH, Chen PC, Yang CW, Wu CS: **Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis.** *J Hepatol* 2009, **50**(5):906-915.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K, International Forum of Acute Care T: **Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations.** *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **193**(3):259-272.
8. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B, College des Utilisateurs des Bases des donnees en Reanimation G: **Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*.** *Crit Care Med* 2014, **42**(7):1666-1675.
9. Prin M, Bakker J, Wagener G: **Hepatosplanchnic circulation in cirrhosis and sepsis.** *World J Gastroenterol* 2015, **21**(9):2582-2592.
10. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kirstetter P, Mamzer MF, Vanjak D, Vauquelin P, Assous M, Sicot C: **Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome.** *Crit Care Med* 1992, **20**(6):746-750.
11. Shawcross DL, Austin MJ, Abeles RD, McPhail MJ, Yeoman AD, Taylor NJ, Portal AJ, Jamil K, Auzinger G, Sizer E *et al*: **The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost?** *J Hepatol* 2012, **56**(5):1054-1062.
12. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS: **Intensive care of the patient with cirrhosis.** *Hepatology* 2011, **54**(5):1864-1872.
13. Rajkovic IA, Williams R: **Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis.** *Hepatology* 1986, **6**(2):252-262.
14. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J: **Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis.** *Hepatology* 1984, **4**(1):53-58.
15. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL: **Role of Kupffer cells in host defense and liver disease.** *Liver Int* 2006, **26**(10):1175-1186.
16. Homann C, Varming K, Hogasen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P: **Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality.** *Gut* 1997, **40**(4):544-549.

17. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Frances R, Shah N, Mookerjee RP, Such J, Jalan R: **Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis.** *J Hepatol* 2011, **55**(3):574-581.
18. Nakamura T, Morizane T, Watanabe T, Tsuchimoto K, Inagaki Y, Kumagai N, Tsuchiya M: **Decreased natural killer activity in patients with liver cirrhosis.** *Int J Cancer* 1983, **32**(5):573-575.
19. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J: **Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors.** *Hepatology* 1988, **8**(1):27-31.
20. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS: **Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites.** *Hepatology* 2003, **37**(4):897-901.
21. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG: **Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion.** *J Surg Res* 2001, **99**(1):114-119.
22. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, Cabre E, Santos J, Luque T, Ausina V *et al*: **Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis.** *Hepatology* 2000, **31**(4):858-863.
23. Suzuki Y, Deitch EA, Mishima S, Lu Q, Xu D: **Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after an intestinal ischemia-reperfusion injury.** *Crit Care Med* 2000, **28**(11):3692-3696.
24. Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F: **Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis.** *Hepatology* 2010, **51**(4):1327-1333.
25. Goral V, Atayan Y, Kaplan A: **The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor alpha?** *Hepatogastroenterology* 2011, **58**(107-108):943-948.
26. Bellot P, Frances R, Such J: **Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications.** *Liver Int* 2013, **33**(1):31-39.
27. Verbeke L, Nevens F, Laleman W: **Bench-to-beside review: acute-on-chronic liver failure - linking the gut, liver and systemic circulation.** *Crit Care* 2011, **15**(5):233.
28. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P *et al*: **Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure.** *J Hepatol* 2014, **61**(5):1038-1047.
29. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA: **A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality.** *Liver Int* 2013, **33**(1):40-52.
30. Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y: **Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome.** *World J Gastroenterol* 2014, **20**(40):14934-14941.
31. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A: **Acute-on-chronic liver failure.** *Lancet* 2015, **386**(10003):1576-1587.
32. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, Nevens F: **Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study.** *Gut* 2010, **59**(11):1561-1569.
33. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, Bach J, Geier A, Purucker EA, Gressner AM *et al*: **Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis.** *J Hepatol* 2005, **42**(2):195-201.
34. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M *et al*: **Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis.** *Gastroenterology* 2013, **144**(7):1426-1437, 1437 e1421-1429.

35. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J: **Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension.** *World J Hepatol* 2010, **2**(6):208-220.
36. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH: **Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis.** *Gastroenterology* 1995, **109**(6):1917-1925.
37. Gerbes AL, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner G: **Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites.** *Lancet* 1986, **1**(8495):1409-1411.
38. Liu H, Ma Z, Lee SS: **Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats.** *Gastroenterology* 2000, **118**(5):937-944.
39. Moller S, Henriksen JH: **Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease.** *Heart* 2002, **87**(1):9-15.
40. Northup PG, Caldwell SH: **New concepts of coagulation and bleeding in liver disease.** *Intern Emerg Med* 2010, **5**(1):3-6.
41. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, Tripodi A, Trotter JF, Valla DC, Porte RJ *et al*: **Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs.** *J Hepatol* 2010, **53**(2):362-371.
42. Gines P, Schrier RW: **Renal failure in cirrhosis.** *N Engl J Med* 2009, **361**(13):1279-1290.
43. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C: **Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors.** *Hepatology* 1987, **7**(1):122-128.
44. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L: **Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.** *J Hepatol* 2006, **44**(1):217-231.
45. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, Tine F, Giannuli G, Traina M, Vizzini G *et al*: **Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients.** *Aliment Pharmacol Ther* 2014, **39**(10):1180-1193.
46. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, Strom T, Toft P, Fuhmann V, Krag A: **Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice.** *World J Gastroenterol* 2015, **21**(29):8964-8973.
47. Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, Galbois A, Pan HC, Karvellas CJ, Sauneuf B *et al*: **Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis.** *Ann Intensive Care* 2017, **7**(1):33.
48. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, Parrillo JE, Dodek P, Lapinsky S, Feinstein D *et al*: **Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis.** *Hepatology* 2012, **56**(6):2305-2315.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Intensive Care Med* 2017.
50. Philips CA, Sarin SK: **Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis, diagnosis and management.** *Hepatol Int* 2016, **10**(6):871-882.
51. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ: **Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin.** *J Crit Care* 2016, **35**:161-167.
52. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS: **A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit.** *N Engl J Med* 2004, **350**(22):2247-2256.
53. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M *et al*: **Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** *N Engl J Med* 1999, **341**(6):403-409.
54. O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, Newson J, Karra E, Winstanley A, Alazawi W *et al*: **Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2.** *Nat Med* 2014, **20**(5):518-523.

55. Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, Piano S, Fasolato S, Rosi S, Gatta A *et al*: **Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms.** *Hepatology* 2013, **57**(1):266-276.
56. Fernandez J, Navasa M, Garcia-Pagan JC, J GA, Jimenez W, Bosch J, Arroyo V: **Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** *J Hepatol* 2004, **41**(3):384-390.
57. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, Jimenez W, Bosch J, Arroyo V, Navasa M: **A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis.** *Hepatology* 2005, **42**(3):627-634.
58. Hosmer DW, Lemeshow S: **Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data:** John Wiley & Sons, Inc.; 1999.
59. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H *et al*: **The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM.** *Intensive Care Med* 1999, **25**(7):686-696.
60. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D: **The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group.** *JAMA* 1996, **276**(10):802-810.
61. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ: **Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*.** *Crit Care Med* 2014, **42**(3):625-631.
62. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM *et al*: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA* 2016, **315**(8):801-810.
63. Zimmerman JE, Wagner DP, Seneff MG, Becker RB, Sun X, Knaus WA: **Intensive care unit admissions with cirrhosis: risk-stratifying patient groups and predicting individual survival.** *Hepatology* 1996, **23**(6):1393-1401.
64. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, Shaw S, Burroughs AK: **Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit.** *Aliment Pharmacol Ther* 2006, **23**(7):883-893.
65. Sy E, Ronco JJ, Searle R, Karvellas CJ: **Prognostication of critically ill patients with acute-on-chronic liver failure using the Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment: A Canadian retrospective study.** *J Crit Care* 2016, **36**:234-239.
66. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985, **13**(10):818-829.
67. Misset B, Nakache D, Vesin A, Darmon M, Garrouste-Orgeas M, Mourvillier B, Adrie C, Pease S, de Beauregard MA, Goldgran-Toledano D *et al*: **Reliability of diagnostic coding in intensive care patients.** *Crit Care* 2008, **12**(4):R95.
68. Garner JS, Jarvis WR, Emoni TG, Horan TC, Hughes JM: **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** *Crit Care Med* 1992, **20**(6):864-874.
69. Ferrand E, Robert R, Ingrand P, Lemaire F, French LG: **Withholding and withdrawal of life support in intensive-care units in France: a prospective survey. French LATAREA Group.** *Lancet* 2001, **357**(9249):9-14.
70. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, Ledoux D, Lippert A, Maia P, Phelan D *et al*: **End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study.** *JAMA* 2003, **290**(6):790-797.

71. Emerson P, McPeake J, O'Neill A, Gilmour H, Forrest E, Puxty A, Kinsella J, Shaw M: **The utility of scoring systems in critically ill cirrhotic patients admitted to a general intensive care unit.** *J Crit Care* 2014, **29**(6):1131 e1131-1136.
72. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, Burroughs AK: **The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score.** *Am J Gastroenterol* 2014, **109**(4):554-562.
73. Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, Yoo JJ, Choi WM, Cho YY, Cho Y *et al*: **CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis.** *Liver Int* 2015, **35**(1):46-57.
74. Annamalai A, Harada MY, Chen M, Tran T, Ko A, Ley EJ, Nuno M, Klein A, Nissen N, Nouredin M: **Predictors of Mortality in the Critically Ill Cirrhotic Patient: Is the Model for End-Stage Liver Disease Enough?** *J Am Coll Surg* 2017, **224**(3):276-282.
75. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, Nakache D, Jamali S, Goldgran-Toledano D, Garrouste-Orgeas M *et al*: **Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal.** *Chest* 2007, **132**(6):1786-1793.
76. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, Schnohr P, Jensen G: **Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study.** *Hepatology* 1996, **23**(5):1025-1029.
77. Guy J, Peters MG: **Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes.** *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013, **9**(10):633-639.
78. Retamar P, Lopez-Prieto MD, Rodriguez-Lopez F, de Cueto M, Garcia MV, Gonzalez-Galan V, Del Arco A, Perez-Santos MJ, Tellez-Perez F, Becerril-Carral B *et al*: **Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort.** *Int J Infect Dis* 2014, **26**:83-87.
79. Botwin GJ, Morgan TR: **Bacterial infections in cirrhosis.** *Hepatol Int* 2014, **8 Suppl 2**:467-474.
80. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, Samuel D, Saliba F: **Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit.** *J Hepatol* 2012, **56**(1):95-102.
81. Friedrich-Rust M, Wanger B, Heupel F, Filmann N, Brodt R, Kempf VA, Kessel J, Wichelhaus TA, Herrmann E, Zeuzem S *et al*: **Influence of antibiotic-regimens on intensive-care unit-mortality and liver-cirrhosis as risk factor.** *World J Gastroenterol* 2016, **22**(16):4201-4210.
82. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaied W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, Ruckly S, Dumenil AS, Kallel H, Argaud L *et al*: **Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy.** *J Infect* 2017, **74**(2):131-141.
83. Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J: **The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill.** *Vox Sang* 2004, **87 Suppl 2**:123-131.
84. Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M: **Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis.** *J Crit Care* 2016, **33**:62-70.
85. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Knawy BA, Hajeer AH, Tamimi W, Cherfan A: **Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial.** *CMAJ* 2010, **182**(18):1971-1977.
86. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Gines P, Arroyo V: **Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival.** *Hepatology* 2006, **44**(5):1288-1295.
87. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr., Taccone FS: **The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review.** *Crit Care* 2016, **20**(1):257.
88. Sterling SA, Puskarich MA, Jones AE: **The effect of liver disease on lactate normalization in severe sepsis and septic shock: a cohort study.** *Clin Exp Emerg Med* 2015, **2**(4):197-202.

89. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task F: **Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. *JAMA* 2016, **315**(8):775-787.

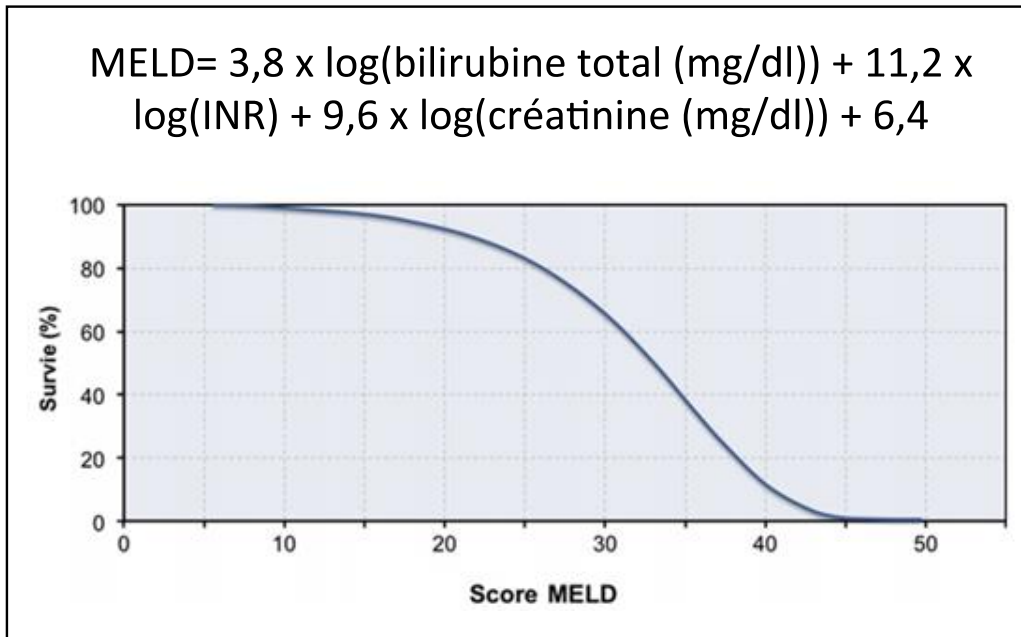
Annexes

Annexe 1: Score de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
INR TP	<1,7 >50%	1,7-2,2 40-50%	>2,2 <40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée	Sévère

INR, International Normalized Ratio; TP, Taux de prothrombine

Annexe 2: Score de MELD et sa relation avec la survie à 3 mois.



MELD, Modele for End-Stage Liver Disease; INR, International Normalized Ratio
D'après Olson, 2016 [12]

Annexe 3: Score SOFA.

	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Coagulation Plaquette, 10 ⁹ /l	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Foie Bilirubine, mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
Neurologique Score de Glasgow	15	13-40	10-12	6-9	< 6
Hémodynamique	Absence d'hypotension	PAM <70 mmHg	Dobutamine ou Dopamine ≤5	Dopamine > 5 ou Adrénaline ≤ 0,1 Ou Noradrénaline ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou Adrénaline > 0,1 Ou Noradrénaline > 0,1
Rénal Créatinine, mg/dl Ou Diurèse, ml/h	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	>5,0 ou <200

SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; Dose d'amine en µg/kg/min; * Ou ventilation mécanique

Annexe 4: Score CLIF-SOFA.

	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Coagulation INR et Plaquettes	< 1,1	1,1-1,24	1,25-1,49	1,5-2,49	≥ 2,5 ou Plaquettes < 20 x10 ⁹ /l
Foie Bilirubine, mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
Neurologique Encéphalopathie	Absence	Grade I	Grade II	Grade II	Grade IV
Hémodynamique	Absence d'hypotension	PAM <70 mmHg	Dobutamine ou Dopamine ≤5	Dopamine > 5 ou Adrénaline ≤ 0,1 Ou Noradrénaline ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou Adrénaline > 0,1 Ou Noradrénaline > 0,1
Rénal Créatinine, mg/dl Ou Diurèse, ml/h	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500	>5,0 ou <200

CLIF-SOFA, Chronic Liver Failure Sequential Organ Failure Assessment; Dose d'amine en µg/kg/min; Encéphalopathie selon West-Haven; * Ou ventilation mécanique

Annexe 5: Score CLIF-C OFs.

	1 point	2 points	3 points
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 300	300-200	≤ 200
Coagulation INR	< 2,0	2,0-2,5	≥ 2,5
Foie Bilirubine, mg/dl	< 6	6,0-12	> 12
Neurologique Encéphalopathie	Grade 0	Grade 1-2	Grade 3-4
Hémodynamique	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Amines
Rénal Créatinine, mg/dl	< 2	2,0-3,5	≥ 3,5

CLIF-C OFs, Chronic Liver Failure Consortium Organ Failure score;
Encéphalopathie selon West-Haven; D'après Jalan, 2014 [28]

Annexe 6: Score CLIF-C ACLFs.

$$\text{CLIF-C ACLF} = 0,33 \times \text{CLIF-C OFs} + 0,04 \times \text{Age} + 0,63 \times \text{Log}(\text{Leucocytes}(10^9\text{G/l})) - 2$$

CLIF-C ACLFs, CLIF-CONSORTIUM ACLF score; CLIF-C OFs, Chronic Liver Failure Consortium Organ Failure score
D'après Jalan, 2014 [28]

Annexe 7-A : Caractéristiques liées au terrain et à la maladie chronique.

Variables	Vivant à 90 jours (n=100)	Décédé à 90 jours (n=128)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée	HR multivarié (IC 95%)	p-Value multivariée
Age > 60 ans	50 (50.0%)	67 (52.3%)	1.16 (0.82-1.65)	0.40		
Homme	75 (75.0%)	88 (68.8%)	0.69 (0.47-1.01)	0.06	0.60 (0.40-0.90)	0.01
Dénutrition	18 (18.0%)	23 (18.0%)	0.87 (0.56-1.37)	0.56		
Statut marital				0.40		
Marié	31 (31.0%)	30 (23.4%)	1			
Célibataire	22 (22.0%)	16 (12.5%)	0.89 (0.48-1.63)			
Divorcé	9 (9.0%)	7 (5.5%)	0.91 (0.42-2.17)			
Veuf	4 (4%)	8 (6.3%)	1.44 (0.66-3.15)			
Non référencé	34 (34.0%)	67 (52.3%)	1.35 (0.88-2.09)			
Situation professionnelle						
Actif	6 (6.0%)	9 (7.0%)	1			
Sans emploi	14 (14.0%)	17 (13.3%)	0.88 (0.39-1.99)	0.88		
Invalidité	14 (14.0%)	5 (3.9%)	0.30 (0.10-0.90)	0.03		
Retraité	27 (27.0%)	27 (21.1%)	0.78 (0.37-1.66)	0.51		
Non référencé	39 (39.0%)	70 (54.7%)	0.92 (0.46-1.85)	0.82		
Suivi par un gastro-entérologue	38 (38.0%)	52 (40.6%)	0.96 (0.67-1.37)	0.83		
Cirrhose alcoolique	79 (79.0%)	108 (84.4)	1.21 (0.75-1.95)	0.44		
Alcoolisme non sevré	53 (53.0%)	81 (63.3%)	1.24 (0.87-1.78)	0.24		
Prophylaxie par bêta-bloquant	25 (25.0%)	17 (13.3%)	0.60 (0.36-1.00)	0.05		
Prophylaxie par Quinolone	8 (8.0%)	6 (4.7%)	0.60 (0.23-1.38)	0.23		
Hépto-carcinome	7 (7.0%)	10 (7.8%)	0.82 (0.43-1.56)	0.54		
Child-Pugh score						
A et B	24 (24.0%)	14 (10.9%)	1		1	
C	10 (10.0%)	23 (18.0%)	2.57 (1.29-5.10)	<.01	1.25 (0.60-2.61)	0.55
Non référencé	66 (66.0%)	91 (71.1%)	2.41 (1.34-4.32)	<.01	2.39 (1.26-4.56)	<.01
Insuffisance cardiaque chronique	2 (2.0%)	9 (7.1%)	2.28 (1.15-4.53)	<.01		
Insuffisance rénale chronique	3 (2.9%)	5 (4.0%)	1.51 (0.62-3.71)	0.36		
Insuffisance respiratoire chronique	13 (12.7%)	13 (10.3%)	0.98 (0.56-1.77)	0.98		
Immunodépression	16 (15.7%)	13 (10.3%)	0.81 (0.45-1.43)	0.46		

Annexe 7-B : Caractéristiques du sepsis à l'admission.

Variables	Vivant à 90 jours (n=100)	Décédé à 90 jours (n=128)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée	HR multivarié (IC 95%)	p-Value multivariée
Choc septique	50 (50.0%)	84 (65.6%)	1.71 (1.18-2.48)	<.01		
Services d'origine						
Urgences et SAMU	59 (59.0%)	59 (46.1%)	1			
Hépatogastro-entérologie	9 (9.0%)	27 (21.1%)	1.79 (1.13-2.83)	0.01	1.86 (1.7-2.96)	<.01
Autres services	32 (32.0%)	42 (32.8%)	1.09 (0.73-1.62)	0.68		
Sites						
Poumon	44 (44.0%)	42 (32.8%)	1			
ILA et bactériémie primaire	14 (14.0%)	22 (17.2%)	1.84 (1.08-3.11)	0.02		
Abdominal autre	21 (21.0%)	25 (19.5%)	1.17 (0.71-1.92)	0.54		
Génito-urinaire	8 (8.0%)	12 (9.4%)	1.44 (0.76-2.75)	0.26		
Peau et tissu mou	9 (9.0%)	14 (10.9%)	1.26 (0.68-2.30)	0.46		
Germes						
Entérobactéries	23 (23.0%)	41 (32.0%)	1			
<i>Entérocooccus et Streptococcus</i>	20 (20.0%)	21 (22.7%)	0.62 (0.36-1.06)	0.08		
<i>Staphylocoque aureus</i>	9 (9.0%)	19 (14.8%)	0.97 (0.56-1.67)	0.90		
<i>Pseudomonas et Acinetobacter</i>	4 (4.0%)	8 (6.3%)	0.72 (0.32-1.61)	0.42		
Prélèvements négatifs	32 (32.0%)	29 (22.7%)	0.68 (0.42-1.09)	0.11		
Infection nosocomiale	26 (26.0%)	55 (43.0%)	1.29 (0.90-1.84)	0.16		
Bactériémie	65 (65.0%)	95 (74.2%)	1.49 (1.00-2.23)	0.05		
BLSE ou SARM	2 (2.0%)	4 (3.1%)	1.24 (0.46-3.36)	0.67		

Annexe 7-C : Caractéristiques clinique et biologique dans les deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation.

Variables	Vivant à 90 jours (n=100)	Décédé à 90 jours (n=128)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée	HR multivarié (IC 95%)	p-Value multivariée
<i>Clinique et biologie à l'admission</i>						
Episode hypoglycémique (<3mmol/l)	4 (4.0%)	19 (14.8%)	2.27 (1.40-3.70)	<.01		
Hyponatrémie (<135mmol/l)	43 (43.0%)	48 (37.5%)	1.05 (0.73-1.50)	0.79		
Lactatémie						
≤ 2mmol/l	33 (33.0%)	19 (14.8%)	1		1	
2 à 4 mmol/l	46 (46.0%)	44 (34.4%)	1.47 (0.86-2.52)	0.16	1.57 (0.90-2.76)	0.11
> 4 mmol/l	21 (21.0%)	65 (50.8%)	3.13 (1.87-5.23)	<.01	2.64 (1.50-4.65)	<.01
Score de pronostic à l'admission						
CLIF-SOFA	10 [8-12]	15 [12-18]	1.18 (1.14-1.24)	<.01		
CLIF-C OFs	11 [9-12]	13 [11-15]	1.32 (1.24-1.42)	<.01		
CLIF-C ACLF	53 [46-60]	63 [57-71]	1.06 (1.04-1.08)	<.01		
MELD	17 [12-24]	25 [19-32]	1.07 (1.05-1.09)	<.01		
SOFA	9 [6-12]	14 [10-16]	1.19 (1.14-1.25)	<.01	1.13 (1.08-1.19)	<.01

Annexe 7-D : Eléments de la prise en charge du sepsis dans les deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation.

Variables	Vivant à 90 jours (n=100)	Décédé à 90 jours (n=128)	HR univarié (IC 95%)	p-Value univariée	HR multivarié (IC 95%)	p-Value multivariée
Antibiothérapie inadaptée	9 (9.0%)	17 (13.3%)	1.42 (0.85-2.38)	0.17	1.64 (0.95-2.84)	0.07
Corticothérapie	16 (16.0%)	42 (32.8%)	1.87 (1.28-2.72)	<.01		
Transfusion CGR	20 (20.0%)	39 (30.5%)	1.47 (1.00-2.15)	0.05		
Transfusion PFC	11 (11.0%)	36 (28.1%)	1.91 (1.29-2.82)	<.01	1.64 (1.05-2.57)	0.03
Administration d'albumine	30 (30.0%)	50 (37.1%)	1.28 (0.89-1.83)	0.18		
Limitation thérapeutique	2 (2.0%)	22 (17.2%)	3.93 (2.46-6.26)	<.01	5.54 (3.05-10.05)	<.01

Définition : CGR, concentré de globules rouges ; PFC, plasma frais congelé

Annexe 7-E : Facteurs de risque de mortalité à 90 jours identifiés au cours des deux premiers jours d'hospitalisation en réanimation

Variable	HR multivariate (IC 95%)	p-Value multivariate
Sexe (Femme)	1.66 (2.48-1.11)	0.01
Child-Pugh		
A et B	1	
C	1.25 (0.60-2.61)	0.55
Non référencé	2.39 (1.26-4.56)	<.01
Transfert d'hépatogastro-entérologie	1.86 (1.17-2.96)	<.01
Lactatémie		
≤ 2 mmol/l	1	
2 à 4 mmol/l	1.57 (0.90-2.76)	0.11
> 4 mmol/l	2.64 (1.50-4.65)	<.01
Antibiothérapie inadaptée	1.64 (0.95-2.84)	0.07
Transfusion PFC	1.64 (1.05-2.57)	0.03
Limitation thérapeutique	5.54 (3.05-10.05)	<.01
Score SOFA	1.13 (1.08-1.19)	<.01

Définition : PFC, plasma frais congelé