

Cirrhose et infections

Pierre Tattevin
Rémy Gauzit

Leçon 1: Epidémiologie

Infections et cirrhose : épidémiologie

- Risque d'infection x 4-5/population générale
- Fréquence
 - Infection spontanée du liquide d'ascite (ISA)
 - Infections urinaires
 - Infections respiratoires
 - Infections peau et tissus mous
 - Bactériémies
- Infection communautaire 60 %, nosocomiale 40 %
- Prévalence infection chez cirrhotiques hospitalisés : 50 %
(versus 6% chez les hospitalisés non cirrhotiques)



Infections et cirrhose : épidémiologie

- Infections bactériennes d'autant + fréquentes que ins. hépatique grave
- Gravité ↗ avec le degré d'ins. hépatique
- Conséquence d'une immunodéficience :
 - altération système réticulo-endothélial
 - ↘ fonctions polynucléaires
 - altérations immunité humorale et cellulaire

Devant toute aggravation d'une cirrhose



suspecter une infection

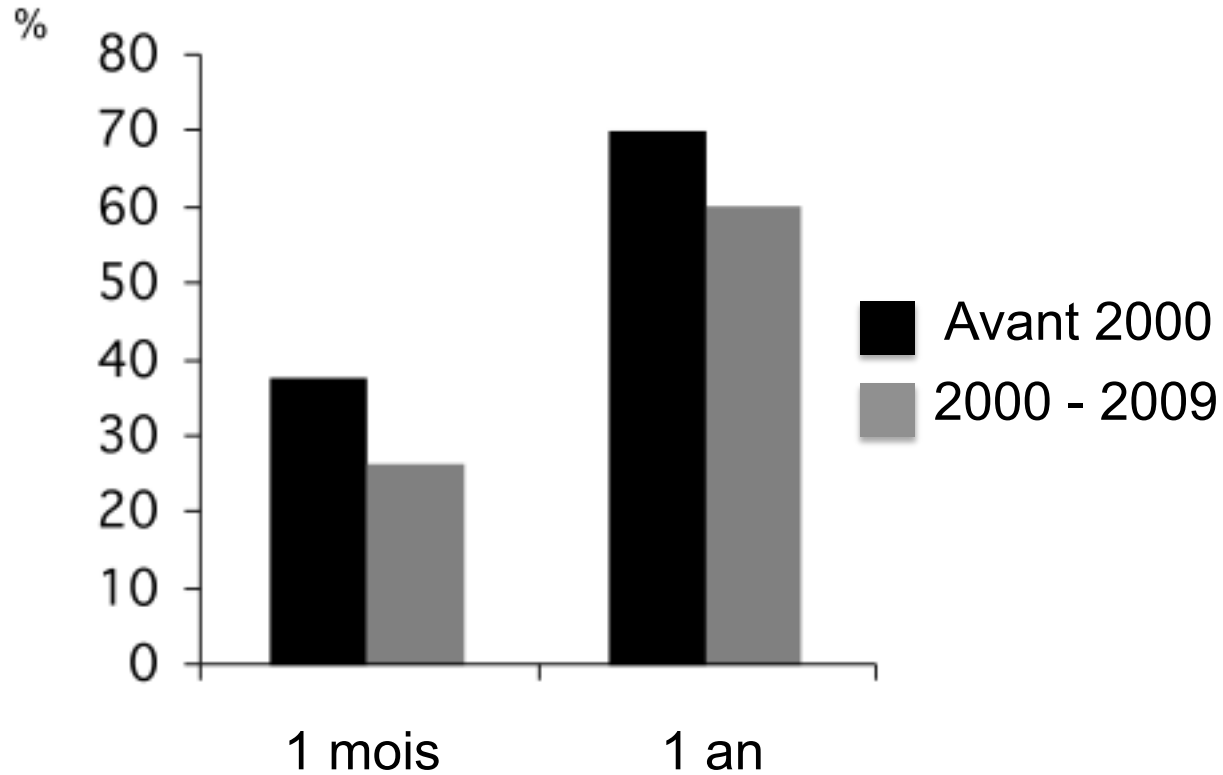
Infection = tournant évolutif de la maladie

Infections et cirrhose : mortalité

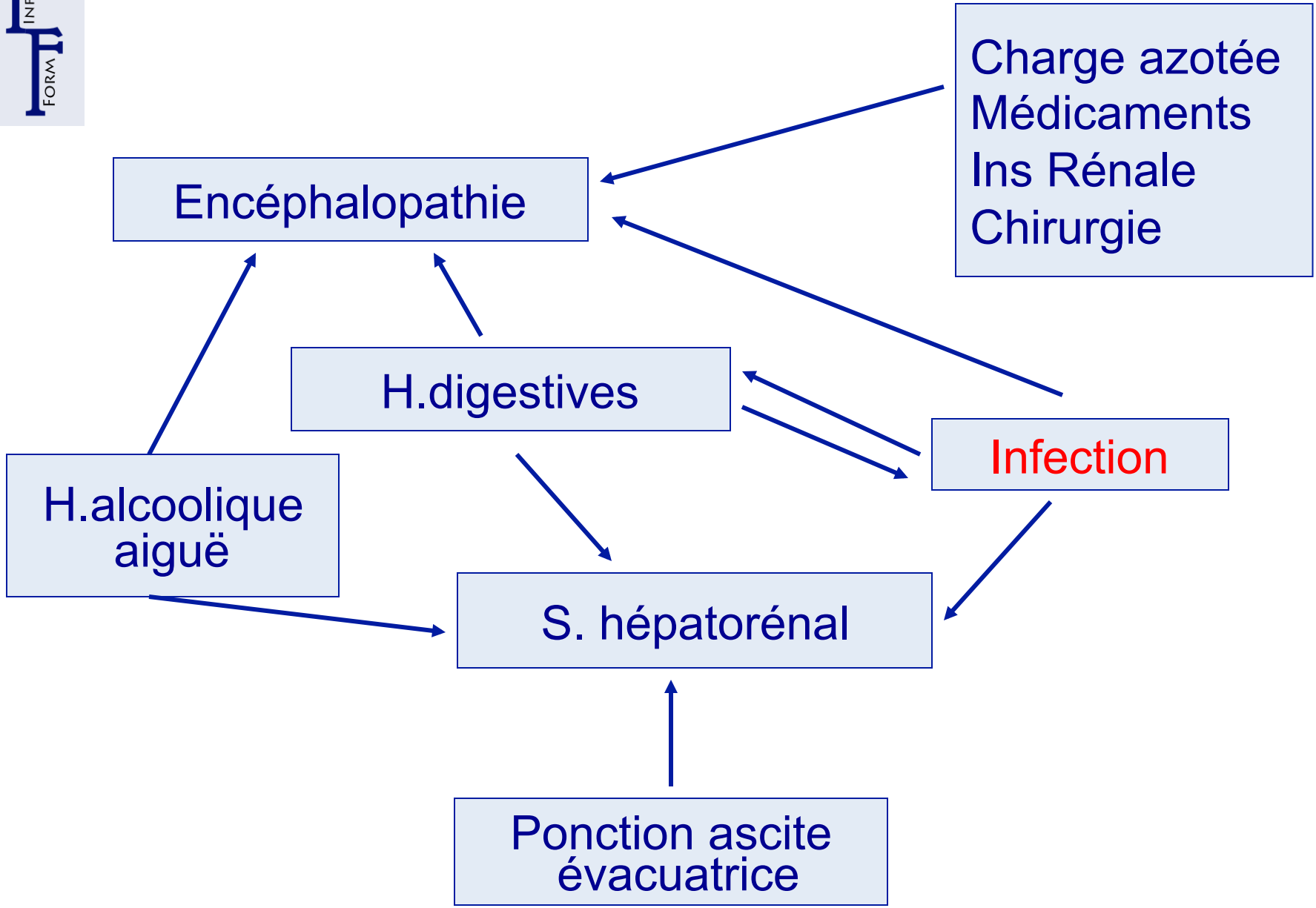
- National Hospital Discharge Survey
 Parmi 175 M de séjour, 1% de cirrhose
 Risque de décès hospitalier x 2.7
 d'infection liée à l'hospitalisation x 2.6
 de décès lié au sepsis x 2
 (x 3,7 si cirrhose décompensée)
- Infections responsables de 30 à 50 % des décès du cirrhotique
- Mortalité élevée
 - ISA : 20 à 40 %
 - Pneumonie : 50 %
 - Septicémie : 70 %

*Fernandes Hepatology 2002, Foreman MG Chest 2003
 Strauss E Ann Hepatol 2013, Pleguezuelo M W J Hepatol 2014
 Jalan R J hepatol 2014*

Infections et cirrhose : mortalité



Mortalité par infections bactériennes



En cas d'encéphalopathie

- Mortalité précoce + élevée si infection associée 46 %
(RR 2.05)
- Etiologies des infections associées
 - Infection d'ascite 37 %
 - IU 30 %
- Mortalité suivant le type d'infection
 - septicémie 79 %
 - pneumonie 50 %
 - infection d'ascite 40 %
 - IU 27 %

Facteurs de risque d'infections

- Degré d'insuffisance hépatique +++
(risque bactériémie : Child A = 3 %, Child C = 25 %)
- Faible taux de protides dans l'ascite
- H. digestive
- Antécédent d'ISA
- Etiologie alcoolique ↗ le risque infectieux
- Actes invasifs
 - Catheter veineux central, sonde U...
 - endoscopie (+++), sonde à ballonnet (pneumopathie)
 - shunt péritonéo-jugulaire (bactériémie et péritonite)
 - chirurgie : risque +++ d'infections postopératoires

Leçon 2: Physiopathologie

Physiopathologie

- Infections chez cirrhotique résultent de modifications, d'altérations et/ou d'interactions entre :
 - microbiote intestinal
 - perméabilité intestinale
 - translocation bactérienne
 - déficience du système immunitaire

Modifications de la flore digestive

- Modification qualitative (➤ BGN aérobie facultatifs)
- Modification quantitative (➤ flore jéjunale) : role +++ dans les phénomènes de translocation bactérienne

Facteurs favorisants :

- ➤ sécrétions bilio-pancréatiques
- Hypertension portale
- ➤ motilité intestinale
- ➤ des peptides antibactérien locaux
- Altérations du système réticulo endothélial

Pande C Aliment Pharmacol Ther 2009

Chen Y Hepatology 2011

Yan w Hepatology 2011

Jalan R J Hepatol 2014

Perméabilité intestinale

- Altérations structurelles et fonctionnelles du mucus intestinal
 - ↗ de la perméabilité aux bactéries et aux « produits » bactériens
 - ↘ activité antibactérienne du mucus
- Altérations liées à :
 - Modifications activité mitochondriale des entérocytes
 - ↗ du stress oxydatif du mucus
 - Probable rôle du TNF- α
 - Limitation du temps de contact entérocyte/bactérie par
 - ↘ IgA, lipides biliaires, peptides antimicrobiens

Translocation bactérienne

- 101 patients cirrhotiques vs 35 témoins

	Culture de ganglion mésentérique positive
Non-cirrhotiques	8,6 %
Cirrhotiques sans DDS	
Child A	3,4 %
Child B	8,1 %
Child C	31 %
Cirrhotiques + DDS	
Child B et C	4,5 %

Analyse multivariée : score de Child-Pugh seul facteur de risque indépendant de translocation bactérienne

Translocation bactérienne

- 101 patients cirrhotiques vs 35 témoins

Culture de ganglion

Dans la grande majorité des cas, identité génotypique des souches retrouvées dans :

- culture des ganglions mésentériques
- ISA

Llovet JM J Hepatol 1998
Guarner C Hepatology 2006

Child B et C

4,5 %

Analyse multivariée : score de Child-Pugh seul facteur de risque indépendant de translocation bactérienne

Cicera I J Hepatol 2001

Translocation bactérienne

Même en dehors de toute infection



libération d'endotoxine et ADN bactérien (sang et ascite)



surproduction de NO et de cytokines pro-inflammatoire

↗ activité du système rénine angiotensine

- Participe à la composante rénale du syndrome hépato-rénal
- Modification de l'activité des monocytes et des macrophages (hyperproduction de cytokines)
- Aggravation des modifications hémodynamiques

Ruiz-del-Arbol L Hepatology 2003

Guarner C Eur J Gastroenterol HepatoL 2005

Altérations du système réticulo endothéliale (SRE)

- Le SRE hépatique a un rôle important dans la phagocytose bactérienne
- Cirrhose : capacités phagocytaires ↘ du SRE
Hypothèses :
 - existence de shunts intra-hépatiques
 - ↘ activité opsonisante du sérum (par baisse du complément sérique, de la fibronectine...)
 - ↘ activité des monocytes
- Altération du SRE confirmé en clinique : parallélisme entre ↘ de la captation de particules isotopiques et le risque de péritonite spontanée et de bactériémies

Dysfonctions immunitaires

Immunité humorale

- Pas de modifications de l'immunité spécifique. L'hyper gamma globulinémie est liée à des taux élevés d'Ac anti-germes entériques
- ↘ immunité non spécifique → baisse activité opsonisante du serum et de l'ascite

Une concentration faible des protides dans l'ascite est corrélée à une augmentation du risque de péritonite

Immunité cellulaire

- ↘ nombre de cellules circulantes, sauf monocytes
- ↗ synthèse des cytokines pro-inflammatoires
- ↘ chimiotactisme des PNN → phagocytose altérée
- ↘ immunité parallèle au degré de dénutrition

MAIS pas de «sur-risque» d'infection opportuniste

« Cercle vicieux »

**+ la cirrhose est grave + le risque infectieux ↗
Toute infection risque d'aggraver l'ins. hépatique**

Leçon 3

Hémorragie digestive et infections

- **HD augmente la fréquence et la gravité des infections**
- 20 % des HD ont une infection (tout site) à l'entrée
- 45 à 66 % des patients vont développer une infection (tout site) dans les 5 à 7 j suivant une HD
- Infection d'ascite ➔ le risque de survenue d'une HD
- Si infection d'ascite associée : mortalité passe de 40 à 70 %
- Existence d'une infection (tout site) à l'entrée et/ou survenue au décours de l'HD ➔ le risque de re-saignement/échec du contrôle hémorragique

Bernard B Gastroenterology 1995

Goulis J hepatology 1998

Deschenes M Am J Gastroenterology 1999

Bernard B Hepatology 1999

Hémorragie digestive et infections

- HD augmente la fréquence et la gravité des infections
- 20 % des HD ont une infection (tout site) à l'entrée

Gravité et fréquence des infections

➔ concept de d'antibioprophylaxie préventive

- Existence d'une infection (tout site) à l'entrée et/ou survenue au décours de l'HD ➔ le risque de re-saignement/échec du contrôle hémorragique

Bernard B Gastroenterology 1995

Goulis J hepatology 1998

Deschenes M Am J Gastroenterology 1999

Bernard B Hepatology 1999

Résultats en faveur de l'antibioprophylaxie

(12 études contrôlées randomisées
1 261 patients)

- ↘ mortalité globale à 3 semaines
(1 181 patients) RR 0.35 (0.26 - 0.47)
- ↘ mortalité par infection à 3 semaines
(761 patients) RR 0.43 (0.19 - 0.97)
- ↘ survenue d'une infection à 3 semaines
(1261 patients) RR 0.79 (0.63 – 0.98)
- ↘ Re-saignement précoce ou saignement incontrôlable
180 patients RR 0.24 (0.12 – 0.50)
- ↘ Re-saignement dans les 3 semaines
180 patients RR 0.53 (0.38 – 0.74)

Chavez-Tapia NC The Cochrane Library 2010 (issue 9)

Chavez-Tapia NC Aliment Pharmacol Ther 2011

Quel spectre?

- **La plupart des infections : entérobactéries**
- **Principe décontamination digestive sélective (DDS)**
 - **active sur BGN**
 - **inactive sur CG+ et anaérobies**

HD et infections : antibioprophylaxie

Les recommandations actuelles

- Norfloxacin 400 mg x 2/j pendant 7 jours
- Mais avant la ré-alimentation, en pratique :
Ofloxacin 200 mg x 2 IV
Début avant fibroscopie

HAS 2007, Jalan R J Hepatol 2014

HD et infections : antibioprophylaxie

- En cas de cirrhose « grave » associant ≥ 2 des éléments suivants :
 - ascite clinique
 - signes d'encéphalopathie
 - malnutrition sévère
 - bilirubine > 30 mg/l
- ou si incidence des entérobactérie fuoroquinolones-R élevée (seuil non défini)



Ceftriaxone 1 g/j pendant 7 j

Jalan R J Hepatol 2014
Fernandez J Gastroenterology 2006

HD et infections : antibioprophylaxie

Quelle prophylaxie si antécédents dans les 6 mois d'une infection à EBLSE ou colonisation connue ?

- Pas de réponse dans la littérature
Ertapénème ?
Nitrofurantoïne ?
...

Leçon 4: Faut-il une prophylaxie après un 1^{er} épisode d'ISA ?

Antibioprophylaxie et récurrence d'ISA

- Probabilité de décès après 1^{er} épisode d'ISA à un an: 50 à 70%
 - Récurrence à 1 an > 70% chez les survivants
 - Rôle des IPP ?

Rimola A J Hepatol 2000

- 1 seule étude randomisée
 - Norfloxacine 400 mg x 1/j (n=40) vs placebo (n=40)
 - Probabilité récurrence à 1 an 20% vs 68%
 - Probabilité récurrence à BGN 3% vs 60%

Gines P Hepatology 1990

Antibioprophylaxie et récurrence d'ISA

Recommandations actuelles (grade A)

- Noroxine 400 mg x 1/j
- Durée non consensuelle :
 - si indication transplantation, poursuivre jusqu'à la greffe
 - résolution de l'ascite
 - amélioration au stade de cirrhose « compensée »
 - à vie
- Absence de données supportant la non utilisation de la norfloxacin, après ISA avec bactérie fluoroquinolones-R

HAS 2007

Wiest R GUT 2012

Jalan R J Hepatol 2014

Faut-il faire de la prophylaxie primaire de l'ISA ?

Prophylaxie primaire de l'ISA

- Prévention de la survenue d'une ISA en dehors de tout antécédents d'ISA
- Contexte : à 3 ans de suivi, incidence ISA en présence d'ascite :
 - protides < 10 g/l 24 %
 - Protides > 10 g/l 4 %
- Toujours le même principe de DDS
 - active sur BGN
 - inactive sur CG+ et anaérobies

Soriano G Gastroenterology 1990
Llach J Hepatology 1992

Prophylaxie primaire de l'ISA

- 1 méta-analyse (3 essais contrôlés randomisés)
375 patients
- ↘ survenue ISA à 1 an
RR 0.20 (0.07 – 0.52)
- ↘ mortalité à 1 an
RR 0.65 (0.41 - 1.02)

Wiest R GUT 2012

Prophylaxie primaire de l'ISA

Recommandations

- Indications si protides dans l'ascite < 15 g/l
 + { score de Child ≥ 9 avec bilirubine ≥ 30 mg/l
 ou
 dysfonction rénale (natrémie ≤ 130 mmol/l \pm créatinine
 ≥ 106 μ mol/l)
- Norfloxacin 400 mg/j ou ciprofloxacine 500 mg/j
- Durée : à vie ou jusqu'à la transplantation

European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2010

Wiest R GUT 2012

Jalan R J Hepatol 2014

Indications controversées pour plusieurs raisons

- Méthodologie de la plupart des études de mauvaises qualité
- Absence de preuve formelle sur la survie
Efficacité ↘ au cours du temps
- Tendence à « l'élargissement » des indications, malgré absence de donnée chez patients moins graves
- Durée optimale non consensuelle : 6 mois → à vie
Arrêt si disparition de l'ascite ?

Wiest R GUT 2012

European Association for the Study of the Liver J Hepatol 2010

Cohen MJ The Cochrane Library 2009 (issue 2)

Grange JD J Hepatol 1998

Conséquences écologiques de la prophylaxie au long cours

- ↗↗ ISA et bactériémies à CG+ dont la part peut atteindre 60-70 %.

Ces ISA à CG+ semblent avoir une mortalité supérieure aux BGN

- Risque écologique +++
 - Taux de SARM très élevés dans les services prenant en charge des cirrhoses
 - ↗ incidence colonisation, ISA et bactériémies à entérobactéries résistantes aux FQ et aux C3G...

Llovet JM J Hepatol 1997, Dupeyron C ICHE 2001

Ariza X J Hepatol 2012, Fernandez J J Hepatol 2012

Conséquences écologiques de la prophylaxie au long cours

- ↗↗ ISA et bactériémies à CG+ dont la part peut atteindre 60-70 %

Prévalence des ISA à BMR en France (2009)

- MRSA 8 %
- EBLSE 4 %

Piroth L Scand J Infect Dis 2009

- ↗ incidence colonisation, ISA et bactériémies à entérobactéries résistantes aux FQ et aux C3G...

Llovet JM J Hepatol 1997, Dupeyron C ICHE 2001

Ariza X J Hepatol 2012, Fernandez J J Hepatol 2012

Alternatives à l'antibioprophylaxie

- Béta-bloqueurs non sélectifs (propranolol) ?
- Rifaximine ?
- Probiotiques ?
- Administration orale d'acides biliaires ?
- Prokinétiques intestinaux ?

Quelles vaccinations ?

- Vaccinations précoces car ↘ immunogénicité corrélée à la gravité
- Pas de schéma particulier
- Vaccins recommandés quelle que soit la cause de la cirrhose :
 - Hépatite A (surtout si voyage en zone d'endémie)
 - Hépatite B
 - Grippe
 - Pneumocoque
- Vaccins à germes vivants : le risque est théorique
- Rapport bénéfice/risque à discuter au cas par cas

HAS 2007

Leçon 5: Diagnostic de l'infection chez le cirrhotique

Faible valeur prédictive des données cliniques pour le diagnostic d'ISA

Etude prospective de 349 patients suspects d'ISA, diagnostic confirmé chez 43 patients

- Fièvre chez seulement 10% des ISA confirmées
- Liquide macroscopiquement clair dans 28% des cas

Toute aggravation d'une cirrhose → ponction de principe
Si pas d'ascite clinique évidente : recherche échographique
(ascite cloisonnée, lame minime d'ascite)

Indications de la ponction d'ascite exploratrice :

- Poussée d'ascite
- Existence d'un SRIS
- Douleurs abdominales
- Diarrhée
- Hémorragie digestive
- Encéphalopathie
- Insuffisance rénale
- Ictère

Examens complémentaires systématiques si suspicion d'infection

- Radiographie du thorax
- ECBU
- Hémocultures

- Ponction liquide ascite + ensemencement flacon
hémoculture au lit du malade (**rentabilité ↗ 33%**)

Complications ponction: hémorragie 3%, perforation dig. 1%

Runyon BA et al. J Clin Microbiol 1990

Wong C, JAMA 2008

Critère diagnostique de l'ISA

Polynucléaires neutrophiles ascite $\geq 250/\text{mm}^3$

Critère nécessaire, et suffisant

- Examen direct négatif > 50 % des cas
- Malgré ensemencement systématique liquide de ponction dans flacon d'hémoculture (10 mL), 30 à 40 % des cultures restent négatives
- Concentration bactérienne dans ascite faible (1 à 3/mm³)

Conduite à tenir si plusieurs bactéries isolées du liquide d'ascite

Une ISA est toujours mono-microbienne

=> Si isolement de plusieurs espèces, suspecter péritonite par perforation du tube digestif (ulcère perforé, accident de ponction, etc.

- 5-10% des infections du liquide d'ascite du cirrhotique
- Pronostic sombre (80% décès)

=> Indication de TDM en urgence

Jalan R, J Hepatol 2014

Conduite à tenir si pas de critère cytologique d'ISA (PNN < 250/mm³), mais bactérie isolée du liquide d'ascite

Pas d'indication de traitement

- Bactérascitie (culture positive mais PNN < 250/mm³)
= Infection débutante ou souillure ?

=> Ponction de contrôle systématique
(dans 1/3 des cas, évolution vers ISA)

Jalan R, J Hepatol 2014

Leçon 6: Traitement de l'infection chez le cirrhotique

ATB empirique selon HAS 2007

Encadré 1. Différentes antibiothérapies recommandées face à une ILA.

Antibiothérapie	Posologie (par jour)	Voie d'administration Initiale	Durée du traitement	Grade
Première intention				
Céfotaxime	1 g x 4	Intraveineuse	5 jours	A
Amoxicilline-acide clavulanique	1 g / 125 mg x 3	Intraveineuse ^(a)	7 jours	A
Autres traitements possibles				
Ofloxacine	400 mg x 2	Per os ^(b)	7 jours	B
Ciprofloxacine	200 mg x 2	Intraveineuse ^(a)	7 jours	B

^(a) Relais possible par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse ; ^(b) En cas d'ILA sans choc septique, sans encéphalopathie de grade ≥ 2 , sans insuffisance rénale et sans hémorragie digestive.

Pharmacocinétique des ATB et cirrhose

- Variabilité interindividuelle en fonction du degré de l'atteinte hépatique
- Clairance hépatique dépendante du flux sanguin hépatique et des capacités métaboliques du foie



➤ 1/2 vie des ATB à élimination biliaire et/ou métabolisme hépatique

- Modifications de la liaison protéique
 - accumulation d'inhibiteurs de la liaison protéique (bilirubine +++)
 - diminution de la synthèse protéique



➤ fraction libre et Volume Diffusion (VD)

- Rétention hydrosodée et altération de la fonction rénale



➤ VD et 1/2 vie d'élimination (ATB à élimination rénale)

Adaptation de la posologie des ATB en cas de cirrhose

Molécules concernées

- imidazolés
- péfloxacine, moxifloxacine
- érythromycine, clindamycine, lincomycine,
- rifampicine, INH
- tétracyclines, tigécycline
- ...

Cirrhose = CI « absolue » des aminosides

Durée du traitement des ISA

Efficacité du traitement vérifiée par ponction à J2

- Si \searrow d'au moins 50 % des PNN + stérilisation de l'ascite, succès thérapeutique attendu
=> Durée ATB recommandée: 5 à 7 jours
- Dans le cas contraire, risque important d'échec
=> Reconsidérer l'ATB
 - adaptation à l'antibiogramme si disponible
 - discuter l'élargissement du spectre si culture négative

Traitement non ATB des ISA

Albumine 20%, 1,5 g/kg J1 puis 1 g/kg J3

- Etude randomisée, ouverte
- 120 patients cirrhotiques avec ISA
- Céfotaxime vs céfotaxime + albumine
 - Mortalité divisée par 2 à 3 si C3G + albumine
 - Intra-hospitalière: 10% vs 29%
 - à 3 mois: 21% vs. 42%
 - Risque insuffisance rénale divisé par 3
 - 10% vs. 30%

Prise en charge des patients cirrhotiques en réanimation

Messages clés

- **Hémodynamique très complexe**
 - Remplissage '**beaucoup mais pas trop**'
 - Catécholamines: vasoconstricteurs (noradrénaline, glypressine)
 - Syndrome hépato-rénal -> albumine + terlipressine
- **PFC/plaquettes seulement si hémorragie**
- **Surmortalité**
 - Sepsis sévère, 40% -> Choc septique, 70%
 - Selon le nombre de **défaillance organes**: 1 -> **48%**, 2 -> **65%**, 3 -> **70%**
- **Limitation des soins**
 - D'emblée si pas de perspective de contrôle de l'hépatopathie (greffe)
 - Eventuellement, traitement maximaliste -> H72, puis ré-évaluation

Infections et cirrhose : conclusions

- **Evènement fréquent** (50% des cirrhoses hospitalisés)
- **Grave** (< 50% survie à 1 an)
- **Traquer (et traiter) les ISA**
 - Ponction systématique (guidée par échographie si pas d'ascite clinique)
 - ATB si > 250 PNN/mm³ dans liquide d'ascite
 - C3G si communautaire (HAS, EASL)
 - pénèmes ou pipéracilline-tazobactam si nosocomial (EASL)
 - Albumine 20% IV: 1,5 g/kg J1, puis 1 g/kg J3 si ISA
- **Prophylaxie primaire ou secondaire de l'ISA**
- **Orientation vers une équipe de transplantation hépatique**