

# Infections et cirrhose



Olivier CALIEZ  
DES HGE

- Epidémiologie / Physiopathologie / Bactériologie
- Antibiothérapie :
  - Antibiothérapie probabiliste
  - Infection Spontané de Liquide d'Ascite (ISLA)
  - Autres infections
- Antibioprophylaxie :
  - ISLA
  - Hémorragie digestive
  - HAA
- Vaccination
- Take home messages

## Epidémiologie

- Infections bactériennes fréquentes : 30-50% des MH<sup>[1]</sup>
- Infections nosocomiales fréquentes : 15-35% vs 5-7% popG<sup>[1]</sup>
- Mortalité en lien avec infections bactériennes : 30% à 1 mois, 63% à 1 an, soit x4 popG <sup>[2]</sup>
- Germes<sup>[3]</sup> : Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aureginosa et Staphylococcus epidermidis

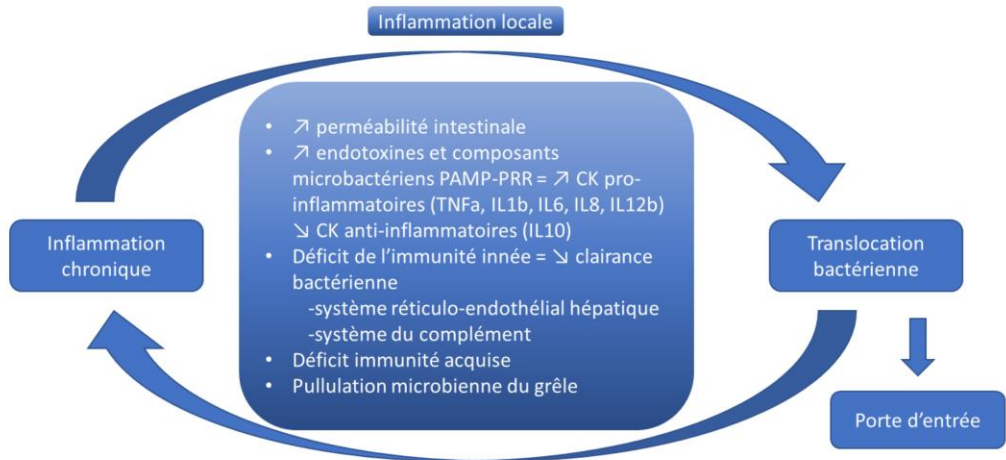
[1] Navasa M, Hepatology 1999; [2] Arvaniti V Gastroenterology 2010; [3] Fernandez J, Hepatology 2002

Chez les patients cirrhotiques les infections bactériennes sont :

- fréquentes le sepsis représentant 30 à 50% des motifs d'hospitalisation et avec plus d'infection nosocomiales que la population générale 15-35% vs 5-7% popG
- graves avec un taux de mortalité lié à l'infection de 30% à 1 mois, 63% à 1 an, soit 4 fois supérieur à celui d'une infection touchant la population générale

Les germes impliqués sont par ordre de fréquence : E coli et les CG+ = Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae

# Physiopathologie : Inflammation chronique basale<sup>[1]</sup>



[1] Lin RS Hepatol 1995; Chan CC Gastroenterol 1997; Riordan Hepatology 2003; Gustot T Hepatology 2010

Un ensemble de facteurs créent une inflammation locale favorisant la translocation bactérienne et l'inflammation chroniques.

C'est facteurs sont :

-l'**augmentation de la perméabilité intestinale**

-l'**augmentation du taux d'endotoxines et de composants microbiens**, les pathogen-associated molecular patterns =PAMP, qui vont se lier aux pattern recognition receptor =PPR des cellules de l'immunité innée. Ce qui induit une production de cytokines pro-inflammatoires (ex TNFα et IL6) et une inhibition de production de cytokines anti-inflammatoires (ex : IL10)

-un **déficit de l'immunité innée** avec :

\*défaut d'activité du système réticulo-endothélial hépatique, via défaut d'activité (bactéricide, de phagocytose et de chimotactisme) des macrophages hépatiques (cellule de Kupffer)

\*défaut d'activité du système du complément, avec diminution de l'activité opsonisante de l'ascite (cf corrélé à la diminution de concentration de l'ascite en protéine) et une diminution de la fraction C3 du complément

\*la conséquence étant une diminution de la clairance bactérienne

-un **déficit de l'immunité acquise**, avec augmentation basale du taux de lymphocytes CD4+, 8+ et Treg activés, mais leur évolution rapide vers profil de sénescence avec

défaut d'activité à long terme

-une pullulation microbienne du grêle (small intestinal bacterial overgrowth), favorisée par une diminution de la motilité intestinale, l'entéropathie portale et éventuellement les IPP

Un des mécanismes clés étant la translocation bactérienne, définie par à la fois facteur d'inflammation chronique et porte d'entrée pour les infections bactériennes (en particulier ISLA et bactériémies)

## Physiopathologie : Infection et cirrhose<sup>[1]</sup>

- Inflammation chronique → incontrôlée = « tempête cytokinique »
  - ↗ NO → ↗ TNF $\alpha$  et CK pro-inflammatoires
- Déséquilibre circulatoire
  - ↗ résistances vasculaires intra-hépatiques
  - ↘ résistances vasculaires systémiques
- ↗ Coagulopathie
- ↘ Protéine C
- ↗ Translocation bactérienne



Au total : ↗ sepsis, ACLF et défaillance multiviscérale

[1] Gustot T et Al. Hepatology 2010 ; Bunchorntavakul C et Al. World J Hepatol 2012 ; Plessier A et Al. Liver Int 2003

Dans ce contexte d'inflammation chronique basale, l'infection va être la goutte d'eau qui fait déborder le vase, déclenchant :

- une tempête cytokinique
- un déséquilibre circulatoire
- une majoration de la coagulopathie avec diminution des facteurs VII, X, V et II
- une diminution de protéine C
- une augmentation de la translocation bactérienne

L'ensemble de ces facteurs va conduire au sepsis, à l'acute on chronique liver failure et à la défaillance multiviscérale qui font la gravité de l'infection chez le cirrhotique. 1er facteur précipitant d'ACLF = **infection bactérienne 32.8%** (ISLA et pneumonies) (pas de facteur 43,6%)

Pour rappel :

ACLF

Prévalence = 30%

Syndrome :

- Décompensation cirrhotique aiguë
- Défaillance  $\geq 2$  organes ou rénale ou (1 organe « non rein » + creat 132-167

et/ou encéphalopathie faible à modérée)

Taux de mortalité à J28 élevé (>15%) = 33,9%

Facteur précipitant = **infection bactérienne 32.8%** (ISLA et pneumonies) (pas de facteur 43,6%)

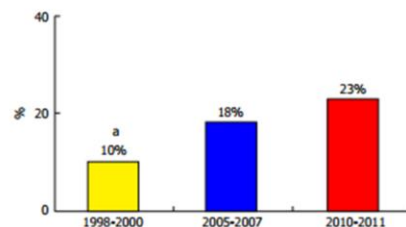
Intensité du syndrome inflammatoire biologique corrélé à la sévérité

## Bactériologie : évolution du profil bactériologique

- 3 séries prospectives successives : 1998-2000; 2005-2007; 2010-2011
- **50% des infections à CG+** :
  - Soins intensifs et gestes invasifs : ligature/sclérose de varices, TIPS, artério-embolisation, chirurgie
- ↗ **BGN résistants aux FQ** :
  - 55% chez les patients avec norfloxacine au long cours vs 16% p= 0.01
- ↗ **infections à BMR** :
  - FDR : nosocomial, prophylaxie FQ, infection récente à BMR,  $\beta$ -lactamines
  - Efficacité de l'ABT probabiliste « classique » dans seulement 40% pour les infections nosocomiales



[1] Fernandez, J. et Al. Hepatology 2002  
[2] Fernandez J. et Al. Hepatology 2012



Ces deniers années le profil bactériologique des infections du cirrhotique a évolué. 2 études d'un centre barcelonais ont mis en évidence les principales modifications :

- L'augmentation des infections à Cocci Gram + : en lien avec la prise en charge en soins intensifs et les gestes invasifs
- L'augmentation des BGN résistants aux fluoroquinolones, en lien avec l'antibioprophylaxie au long cours de l'ISLA par fluoroquinolones
- L'augmentation de infection à bactéries multi-résistantes, dont l'incidence a doublée au cours de la dernière décennie

# Antibiothérapie probabiliste

\*1FDR  $\geq 2$  parmi : prophylaxie au lg cours par norfloxacine, infection par BMR <6mois, utilisation de  $\beta$ -lactamine <3mois

Type d'infection	Infections communautaires	Infection nosocomiale ou associée aux soins + FDR* <sup>1</sup>	Ecologie bactérienne locale
<b>ISLA, empyème, bactériémie*<sup>2</sup></b>	C3G ou Augmentin +/- ofloxacine (ISLA nn compliquée)	Tazocilline Ou carbapénème + glycopeptide (ou linezolid)	Faible prévalence de BMR E-BLSE Staph meti-R et VSE (ou VRE)
<b>Infection urinaire</b>	C3G ou Augmentin +/-FQ ou Bactrim	Sepsis - : nitrofurantoin / fosfomycine Sepsis + : Tazocilline Ou carbapénème + glycopeptide (ou linezolid)	Faible prévalence de BMR Faible prévalence de BMR E-BLSE Staph meti-R et VSE (ou VRE)
<b>Pneumonie</b>	Augmentin ou ceftriaxone + macrolide ou levofloxacine ou moxifloxacine	Tazocilline Meropenème / ceftazidime + ciprofloxacine + vancomycine (ou linezolid)	Faible prévalence de BMR E-BLSE et P. aeruginosa Staph meti-R et VSE (ou VRE)
<b>Infection de peau et tissus mous</b>	Augmentin Ou C3G + oxacilline	Meropenème / C3G + oxacilline + glycopeptide (ou linezolid ou daptomycine)	E-BLSE et P. aeruginosa Staph meti-R et VSE (ou VRE)

\*<sup>2</sup> durée  $\geq 5-8$  jours

**!Désescalade dès les résultats microbiologiques!**

Ces modifications bactériologiques impactent le choix des antibiothérapies en probabiliste

Avec une nécessité de distinguer la prise en charge des infections communautaires et de s'adapter à l'écologie bactérienne locale.

Evisager par exemple l'utilisation de carbapénème en probabiliste pour une ISLA nosocomiale en hopital à forte prévalence d'E-BLSE.

On notera la possibilité d'utiliser l'Augmentin en probabiliste des infections communautaires



## Infection Spontanée du Liquide d'Ascite

- **Antibiothérapie probabiliste**<sup>[1]</sup> : C3G IV 5 jours si communautaire
- Prévention SHR : **albumine 1g/kg à J1 et 0.5g/kg à J3**<sup>[2]</sup>
  - +/- si bilirubine <68.4, creat <88.4<sup>[3]</sup>
  - ☒ diurétiques, ☒ médicaments néphrotoxiques (aminosides), ☒ paracentèse
- Prévention + traitement des décompensations associées
- Evaluation de l'efficacité par ponction exploratrice à 48h d'antibiothérapie :
  - **↘PNN dans l'ascite >25%**<sup>[4]</sup>
  - Si échec : rechercher une péritonite secondaire, adaptation ABT à la bactériologie
- **Antibio-prophylaxie secondaire**
- **Discuter la transplantation hépatique**

[1] EASL guidelines J Hepatol 2010; Runyon BA. Hepatology 2009; Fernandez J. Hepatology 2012; [2] Sort Pet et Al. N Engl J Med 1999; De Araujo A et al. Gut 2012; [3] Sigal SH et Al. Gut 2007; [4] Rimola A. et Al. J Hepatol 2000

Un petit rappel des principales mesures de prise en charge de l'ISLA

-antibiothérapie probabiliste

-prévention du SHR par perfusion d'albumine, une étude de 2007 remettant en question son utilisation pour les formes moins sévères (si bilirubine <68.4, creat <88.4), associé aux mesures de néphroprotection (paracentèse = paracentèse de grand volume >3L)

-prévention et traitement des décompensations associées

-évaluation de l'efficacité de la prise en charge par paracentèse exploratrice à 48h, objectivant une diminution des PNN >25%

-ne pas oublier l'antibio-prophylaxie secondaire au décours

-ne pas oublier de discuter le TH

## Autres infections (fréquence<sup>[1]</sup>)

- Urinaires (20-25%) : 2x popG
- Cutanées et tissus mous (11%) : œdèmes, malnutrition, KT, hygiène précaire
- Pulmonaires (15-21%) : 30-40% de mortalité<sup>[2]</sup>, décès par insuffisance respiratoire aiguë 2.6x popG<sup>[3]</sup>
- Méningite bactérienne : si confusion fébrile, même si ☹ raideur de nuque, couvrir E. coli et L. monocytogenes<sup>[4]</sup>
- Empyème pleural :
  - absence d'infection pulmonaire
  - ponction pleurale = culture + et PNN>250/mm<sup>3</sup> ou culture - et PNN>500/mm<sup>3</sup><sup>[5]</sup>
- Autres : bactériémies (12 %), bronchites purulentes, infections de KT, endocardites

<sup>[1]</sup> Bunchorntavakul C. World J Hepatol 2016 ; <sup>[2]</sup> Watari M 2000 ; <sup>[3]</sup>Foreman MG Chest 2003; <sup>[4]</sup>Cabellos C et al. Clin Microbiol Infect 2008 ; <sup>[5]</sup>EASL guidelines J Hepatol 2010

Les autres infections étant :

- urinaires, fréquentes
- cutanées, fréquentes et favorisées par : œdèmes, malnutrition, KT, hygiène précaire
- pulmonaires, fréquentes et graves
- les méningites, à rechercher, à la clinique pouvant être atypique
- l'empyème pleural, définit par culture + et PNN>250/mm<sup>3</sup> ou culture - et PNN>500/mm<sup>3</sup>, en l'absence d'infection pulmonaire
- les bactériémies
- le bronchites purulentes
- les infections de KT
- les endocardites, NPO antibioprophylaxie chez les patients à risque

## Autres infections et albumine?

### Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial

Thierry Thévenot<sup>1\*</sup>, Christophe Bureau<sup>2</sup>, Frédéric Oberti<sup>3</sup>, Rodolphe Anty<sup>4</sup>, Alexandre Louvet<sup>5</sup>, Aurélie Plessier<sup>6</sup>, Marika Rudler<sup>7</sup>, Alexandra Heurgué-Berlot<sup>8</sup>, Isabelle Rosa<sup>9</sup>, Nathalie Talbodec<sup>10</sup>, Thong Dao<sup>11</sup>, Violaine Ozenne<sup>12</sup>, Nicolas Carbonell<sup>13</sup>, Xavier Causse<sup>14</sup>, Odile Gorla<sup>15</sup>, Anne Minello<sup>16</sup>, Victor De Ledinghen<sup>17</sup>, Roland Amathieu<sup>18</sup>, Hélène Barraud<sup>19</sup>, Eric Nguyen-Khac<sup>20</sup>, Claire Becker<sup>21</sup>, Thierry Paupard<sup>22</sup>, Danielle Botta-Fridlung<sup>23</sup>, Naceur Abdelli<sup>24</sup>, François Guillemot<sup>25</sup>, Elisabeth Monnet<sup>1</sup>, Vincent Di Martino<sup>1</sup>

- 193 cirrhotiques (CP >8) avec sepsis non ISLA
- ABT + ALB (N=96) vs ABT seul (N= 97)
- Taux d'IR à 3 mois = ALB 14.3% vs. C 13.5%; p= 0.88
- Survie à 3 mois = ALB 70.2% vs. C 78.3%; p= 0.16
- On note : 8 OAP dans le gp ALB, dont 2 décès (à J1 et J33)

Pas d'amélioration de la fonction rénale ni de la survie à 3 mois

Faut il utiliser l'albumine pour ces autres infections comme on le fait dans les ISLA, une étude française à montrer que cela n'améliorait ni la fonction rénale, ni la survie à 3mois; l'utilisation d'albumine devant rester prudente.

Pour rappel : The study oversight committee decided to prematurely interrupt the study in September 2013 due to excess mortality in patients receiving albumin infusion without significant effect on renal function.

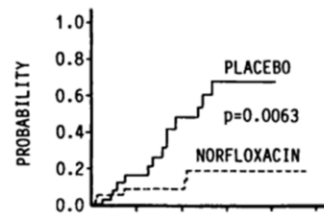
## Antibioprophylaxie : ISLA

### Prévention primaire

- Non indiqué si protides >10g/L
- Indication : **pas de consensus!**<sup>[2]</sup>
- Protides <10g/L
- Cirrhose sévère<sup>[3]</sup> :
  - CP  $\geq$ 9 + bilirubine T >51
  - IR : creat  $\geq$ 105, urée  $\geq$ 8,9, Na  $\leq$ 130
- En attente de TH/si régression ascite prévisible<sup>[3]</sup>

### Prévention secondaire

- Indiquée
- $\searrow$  Probabilité de récurrence à 1 an<sup>[4]</sup>



Norfloxacine 400mg/j

[1] Grange JD et Al. J Hepatol 1998 ; [2] Rimola A. et Al. J Hepatol 2000 ; [3] Fernandez J et Al. Gastroenterology 2007; Fernandez J et Al. Hepatology 2012 ; [1] Gines P et Al. Hepatology 1990

Qu'en est il de l'antibioprophylaxie de l'ISLA :

-En prévention primaire :

\*pas d'indication si les protides dans l'ascite sont élevés >10

\*une utilisation non consensuelle dans les ascites pauvres en protides compte tenu du risque d'apparition de germes résistants, une étude barcelonaise suggérant de réserver son utilisation aux cirrhoses sévères et en attente de TH (ou si régression prévisible ex =1<sup>ère</sup> poussée d'ascite)

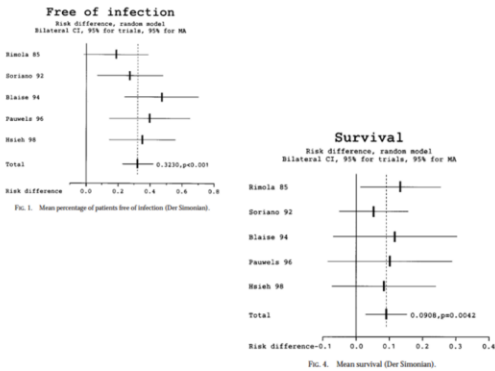
-En prévention secondaire : indication

La prophylaxie se fait par norfloxacine 400mg/j

Pour rappel : norfloxacine = non actif contre cocci gram+ ou bactéries anaerobies

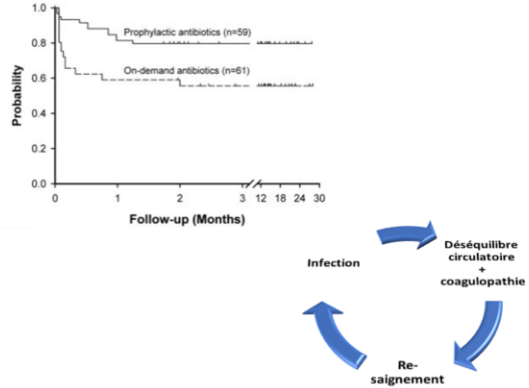
# Antibioprophylaxie : hémorragie digestive

↘ infections bactériennes ↗ survie<sup>[1]</sup>



[1] Bernard B et al. Hepatology 1999

↘ récurrence de saignement<sup>[2]</sup>



[2] Hou MC et al. Hepatology 2004

Qu'en est-il de l'antibioprophylaxie dans les infections digestives?

- elle diminue la fréquence de survenue des infections
- elle augmente la survie
- elle diminue le risque de resaignement, en cassant le cercle vicieux y menant

Pour rappel :

Antibiotic prophylaxis for 4 to 10 days

Antibiotic prophylaxis significantly increased the mean percentage of patients free of infection (32% mean improvement rate, 95% confidence interval [CI]: 22-42, P<0.001)

Antibiotic prophylaxis also significantly increased the mean survival rate (9.1% mean improvement rate, 95% CI: 2.9-15.3, P=0.004)

## Antibioprophylaxie : hémorragie digestive<sup>[1]</sup>

- Antibioprophylaxie à l'admission des patients<sup>[1]</sup>
- Ceftriaxone 1g/24h si<sup>[2]</sup> :
  - cirrhose avancée :  $\geq 2$  parmi ascite, malnutrition sévère, encephalopathie, ictère
  - contexte nosocomial
  - prophylaxie par quinolone
- Alternative : norfloxacine orale 400mg x2 /24h
- Durée : 7jours
- Remarque : le risque d'infection bactérienne et de mortalité est très bas pour les patients CP A, mais nécessité d'études prospectives pour se passer d'ABP dans ce sous-groupe<sup>[1]</sup>

[1] Baveno VI 2015 ; EASL Clinical practice guidelines J Hepatol 2010; Bernard B et Al. Hepatology 1999

[2] Fernández J et al. Gastroenterology 2006

L'antibioprophylaxie en cas d'hémorragie est donc indiquée à l'admission des patients : par C3G ou norfloxacine

## Antibioprophylaxie : HAA



### Infection in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Steroids: Early Response to Therapy Is the Key Factor

ALEXANDRE LOUVET,<sup>1,2</sup> FAUSTINE WARTEL,<sup>1</sup> HÉLÈNE CASTEL,<sup>1</sup> SÉBASTIEN DHARANCY,<sup>1,2</sup> ANTOINE HOLLEBEOQUE,<sup>1</sup> VALÉRIE CANVA-DELCAMBRE,<sup>1</sup> PIERRE DELTENRE,<sup>1</sup> and PHILIPPE MATHURIN<sup>1,2</sup>

- 246 HAA sévère (Maddrey  $\geq$  32) + corticothérapie
- 25.6% d'infection à l'admission, pas de différence de survie à 2 mois :
  - non contre-indication à la corticothérapie
  - nécessité du screening infectieux avant corticothérapie et antibiothérapie
- **23.7% de nouvelles infections après introduction de la corticothérapie :**
  - non répondeurs 42.5% vs 11.1%
  - $\searrow$  survie répondeurs et non répondeurs
- Stratégies à étudier :
  - screening infectieux séquentiel
  - **antibioprophylaxie actuellement non recommandée**, étude antibioCOR-HAA en cours

Qu'en est-il de l'antibioprophylaxie dans les hépatites alcooliques aiguës?

Elle n'est actuellement pas recommandée mais est en cours d'étude car : l'initiation de la corticothérapie chez les patients avec HAA est marquée par un taux de nouvelles infections de 23,7%

Etude antibioCOR-HAA en cours Augmentin-corticoïdes vs Placebo-corticoïdes

## Vaccination chez le cirrhotique<sup>[1]</sup>

- Hépatopathie sévère ∇ immunogénicité
- Vaccination précoce ↗ le taux de réponse vaccinale
  
- Recommandations :
  - Vaccination anti-hépatites A (après recherche IgG anti-VHA) et B
  - Vaccination anti-grippale/an
  - Vaccination anti-pneumococcique :
    - non antérieurement vacciné : une dose de VP23 (Pneumo23)
    - vacciné depuis >3ans avec VP23 : pas de rappel

<sup>[1]</sup>Recommandations HAS 2007; Recommandations INPSE 2015

Pour finir un comme nous avons vu que les infections bactériennes étaient graves et fréquentes un petit rappel d'un bon moyen de prévenir les infections (bactériennes et virales) : la vaccination.

A condition que celle-ci soit réalisée précocément au cours de l'évolution de la maladie une diminution de l'immunogénicité survenant avec la majoration de l'hépatopathie.

Sont recommandées les vaccinations anti-hépatites A et B, anti-grippales et anti-pneumococciques.



## Take home messages

- Infections : fréquentes et graves
- Mécanisme : translocation bactérienne
- Bactériologie : ↑CG+, ↑résistance aux FQ, ↑BMR
- Antibiothérapie probabiliste :
  - communautaire = Augmentin
  - nosocomiale = Tazocilline ou penème selon écologie locale
- ISLA :
  - prévention SHR par albumine ≠ autres infections
  - antibioprophylaxie secondaire et discuter la TH
- Antibioprophylaxie :
  - prévention secondaire ISLA
  - hémorragie digestive
  - +/- prévention primaire ISLA si protides <10g/L, cirrhose sévère, en attente de TH
- Vaccination