

Sepsis sévère compliquant la cirrhose

Cirrhosis complicated by sepsis

Thierry Gustot^(1,2), Richard Moreau^(2,3,4)

¹ Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, service de gastroentérologie et d'hépto-pancréatologie, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

² Inserm U773, Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon CRB3, Paris 75018, France

³ Hôpital Beaujon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, service d'hépatologie, 92110 Clichy, France

⁴ Université Denis-Diderot-Paris-VII, site Bichat, 75018 Paris, France

e-mail : <tgustot@ulb.ac.be>

Résumé

Lors d'une infection bactérienne, les malades atteints de cirrhose développent fréquemment un sepsis sévère (avec une ou des défaillances d'organe conduisant au décès). Cette progression est au moins en partie expliquée par une réaction pro-inflammatoire exagérée aux bactéries et à leurs produits, transformant un processus protecteur contre l'infection en une réponse systémique délétère. La production accrue de cytokines et médiateurs pro-inflammatoires semble être responsable du développement de défaillance d'organe. L'administration précoce d'une antibiothérapie empirique adéquate permet de réduire la mortalité dans l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA). L'adjonction d'albumine intraveineuse à l'antibiothérapie prévient la survenue d'insuffisance rénale et réduit la mortalité de l'ISLA. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être développées pour traiter le sepsis sévère et le choc septique compliquant la cirrhose.

■ **Mots clés** : cirrhose, sepsis, défaillance d'organe, choc

Abstract

Patients with cirrhosis are prone to develop sepsis, sepsis-induced organ failure and to die. In cirrhosis, sepsis is accompanied by a markedly pro-inflammatory cytokine storm, which converts responses that are normally beneficial for fighting infections into excessive, damaging inflammation responsible for organ failure. Early administration of adequate empiric antibiotherapy reduces significantly mortality in spontaneous bacterial peritonitis. The addition of intravenous albumin to antibiotics prevents the development of renal failure and improves survival. Novel therapeutic strategies should be evaluated in patients with cirrhosis and severe sepsis or septic shock.

■ **Key words**: cirrhosis, sepsis, organ failure, shock

Introduction

La cirrhose se complique très fréquemment d'une infection bactérienne. Le taux d'infection chez les malades atteints de cirrhose hospitalisés s'élève à environ 30 % [1]. L'incidence de l'infection bactérienne est augmentée lorsque la cirrhose est décompensée suggérant une corrélation entre la susceptibilité aux infections et la fonction hépatocellulaire. Les sites

d'infection dans la cirrhose sont dans l'ordre croissant de fréquence : l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), l'infection urinaire, la pneumonie, les bactériémies suivant un acte invasif, les infections des tissus mous et les bactériémies spontanées. La mortalité liée à l'infection bactérienne est nettement augmentée dans la population cirrhotique (38 %) comparée à la population générale (< 5 %) [2].

Pour citer cet article : Gustot T, Moreau R. Sepsis sévère compliquant la cirrhose. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 139-143. doi : 10.1684/hpg.2011.0555

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : T. Gustot

“ La mortalité liée à l'infection bactérienne est nettement augmentée dans la population cirrhotique (38 %) comparée à la population générale (< 5 %) ”

Incidence accrue des infections bactériennes au cours de la cirrhose

Perte de l'étanchéité digestive : translocation bactérienne

De nombreuses données suggèrent que la survenue accrue d'infection bactérienne au cours de la cirrhose serait due à une translocation des bactéries provenant du tube digestif vers le sang [3]. En effet, les infections, en particulier l'ISLA, sont dues à des bactéries gram-négatives (BGN) (genre entérobactéries) suggérant leur origine digestive. De plus, des bactéries viables ont été mises en évidence dans des ganglions mésentériques de patients cirrhotiques non infectés *a priori* et ce d'autant plus que la cirrhose était avancée [4]. De même, des produits bactériens comme le lipopolysaccharide (LPS), composant de la membrane externe des BGN, et de l'ADN bactérien essentiellement d'*Escherichia coli*, ont été détectés dans le plasma de certains malades avec une cirrhose avancée. Les mécanismes responsables de cette translocation bactérienne au cours de la cirrhose sont encore incomplètement élucidés. La pullulation microbienne intestinale observée au cours de la cirrhose secondaire associée à la diminution de la motilité intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale semblent jouer un rôle prépondérant dans la translocation bactérienne.

“ La survenue accrue d'infection bactérienne au cours de la cirrhose serait due à une translocation des bactéries provenant du tube digestif vers le sang ”

Diminution des défenses contre les microorganismes

La cirrhose est associée à une diminution de clairance des bactéries liées aux anticorps par les macrophages, cette diminution étant corrélée à la survenue d'infections bactériennes sévères [5]. Des déficits en facteurs du complément (C3 et C4), dus à l'insuffisance de production hépatocytaire, observés dans la cirrhose participent à la diminution de l'activité bactéricide, à l'augmentation de la survenue d'infections et de la mortalité. Les monocytes de patients cirrhotiques ont une diminution de l'expression de l'HLA-DR et donc une altération de

la capacité de présentation antigénique. Les malades atteints de cirrhose alcoolique, tout particulièrement ceux chez qui une hépatite alcoolique aiguë est surajoutée, ont également une diminution de l'activité phagocytaire des neutrophiles associées à des infections bactériennes plus fréquentes. Une susceptibilité génétique aux infections bactériennes, particulièrement l'ISLA, a été suggérée. En effet, le portage de variants de NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*), entraînant à une diminution de reconnaissance d'un produit bactérien (muramyl dipeptide), est associé à une augmentation de risque d'ISLA et à une diminution de la survie [6]. Ces déficits immunitaires participent à la fréquence et la sévérité accrue des infections dans la cirrhose.

Sévérité accrue des infections bactériennes au cours de la cirrhose

Les bactéries expriment des motifs moléculaires spécifiques (« PAMPs » pour *pathogen-associated molecular patterns*) qui sont reconnus par le système immunitaire via des récepteurs (« PRRs » pour *pathogen recognition receptors*) [7]. Cette reconnaissance induit une multitude de cascades (production de cytokines et de chimiokines, expression des récepteurs de co-stimulation essentiels pour l'activation des lymphocytes T, activation de la coagulation, etc.) responsables de l'activité bactéricide. Dans des conditions favorables, cette réaction puissante est finement contrôlée à différents niveaux et circonscrite au foyer infectieux. En revanche, pour des raisons encore inconnues, cette réaction s'emballe et se généralise dans l'organisme hôte pour induire des défaillances d'organe et finalement le décès. On reconnaît plusieurs niveaux cliniques de sévérité de cette réaction systémique (tableau 1).

“ Au cours de la cirrhose, la réaction inflammatoire s'emballe et se généralise dans l'organisme hôte pour induire des défaillances d'organe et finalement le décès ”

Les patients cirrhotiques, lorsqu'ils sont infectés, sont à risque de développer un sepsis, une défaillance d'organe ce qui aboutit plus fréquemment au décès [8]. Dans les phases précoces de l'infection bactérienne, les malades atteints de cirrhose produisent plus de cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor* [TNF]- α et d'interleukines [IL]-6) que des sujets témoins [9]. Des études *in vitro* ont démontré que les cellules immunitaires mononuclées circulantes des malades atteints de cirrhose produisaient plus de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation par le LPS que les cellules de sujets sains.

Tableau 1. Définitions.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	Quand ≥ 2 critères sont présents : Température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$ Tachycardie $> 90/\text{min}$ Hyperventilation : rythme respiratoire $> 20/\text{min}$ ou hypocapnie artérielle $< 32\text{ mmHg}$ Nombre de leucocytes $> 12\,000/\mu\text{L}$ ou $< 4\,000/\mu\text{L}$ ou formes immatures $> 10\%$
Sepsis	Infection documentée ou suspectée, associée au SIRS
Sepsis sévère	Sepsis associé à une défaillance d'organe (définition établie sur la base du Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score » [25]
Choc septique	Sepsis associé à une insuffisance circulatoire caractérisée par : Une hypotension artérielle persistante (diminution de la pression systolique en dessous de 90 mmHg ou $> 40\text{ mmHg}$ par rapport à l'état basal Ou une pression artérielle moyenne $< 60\text{ mmHg}$ (malgré un remplissage vasculaire adéquat) inexpliquée par d'autres causes

Insuffisance circulatoire

En l'absence d'infection, les malades atteints de cirrhose ont une hypercinésie circulatoire systémique (c'est-à-dire, un débit cardiaque augmenté, une résistance vasculaire systémique et une pression artérielle basses) associée à une hyporéactivité artérielle aux médicaments vasopresseurs. Quand l'infection bactérienne se développe, la circulation hyperdynamique et l'hyporéactivité aux vasopresseurs s'accroissent [10]. De plus, le choc septique pourrait être accompagné d'une insuffisance surrénalienne relative participant à l'accentuation des altérations hémodynamiques [11].

Insuffisance hépatique

Le sepsis induit fréquemment une détérioration de la fonction hépatique, appelée *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) et associée à un pronostic sombre à court terme. Des données expérimentales chez l'animal suggèrent que cette insuffisance hépatique serait due à une apoptose et/ou une nécrose anormales des hépatocytes en réponse à un stimulus pro-inflammatoire [12].

“ Le sepsis induit fréquemment une détérioration de la fonction hépatique ”

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'IRA survient fréquemment lors de l'infection bactérienne chez le patient cirrhotique (30 %) [13]. Dans l'ISLA, une bonne relation a été démontrée entre le niveau d'expression de $\text{TNF-}\alpha$, d'IL-6 et de monoxyde d'azote (NO), le

déficit de remplissage artériel et la survenue d'IRA, suggérant que la vasoconstriction rénale responsable de l'IRA est secondaire à l'hypovolémie efficace. Celle-ci est elle-même secondaire à l'augmentation de la vasodilatation splanchnique due à la réaction inflammatoire. En l'absence de choc, l'IRA ne répondant pas au remplissage vasculaire est appelée syndrome hépatorénal (SHR), associé à une survie très courte (médiane de survie de $\sim$ un mois).

Insuffisance respiratoire

Une diminution de l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires, une modification des sous-types lymphocytaires et une augmentation de la perméabilité capillaire ont été notées dans les poumons des patients cirrhotiques [14]. Ces altérations peuvent au moins en partie expliquer l'augmentation d'incidence de l'œdème pulmonaire lésionnel ou du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et son pronostic plus sombre dans la cirrhose [15].

Insuffisance neurologique

Une détérioration neurologique observée au cours d'un sepsis est très fréquente en cas de cirrhose compliquée d'un sepsis. Une hyperammoniémie provoquée chez des patients cirrhotiques ayant les critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et des concentrations systémiques élevées de $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-6 et des métabolites du NO induit une détérioration neuropsychologique. Cela est réversible après résolution du SIRS. Il existe sans doute un synergisme entre inflammation systémique et encéphalopathie hépatique [16]. De plus, l'administration de LPS chez un rat cirrhotique induit un coma alors que ce dernier n'est pas observé chez des rats témoins recevant la même dose de LPS.

Prise en charge

Antibiothérapie

Les prélèvements bactériologiques doivent être obtenus le plus rapidement possible de préférence avant l'administration d'antibiotique. Une étude rétrospective conduite chez un grand nombre de malades non cirrhotiques atteints de sepsis a montré que l'initiation rapide d'une antibiothérapie adéquate augmentait la survie (diminution de 7,6 % de survie à chaque heure perdue) [17]. Le choix d'une antibiothérapie empirique adéquate améliore le pronostic et l'erreur double le taux de mortalité (tableau 2) [18].

“ Chez les malades non cirrhotiques atteints de sepsis, le retard à la prescription d'une antibiothérapie adéquate diminue la survie de 7,6 % à chaque heure perdue ”

Prévention de la défaillance d'organe

Une étude ouverte randomisée chez des patients cirrhotiques ayant une ISLA (sans choc) traitée par céfotaxime a démontré que l'administration systématique d'une solution d'albumine (1,5 g/kg de poids corporel dans les six heures du diagnostique suivi par 1 g/kg au jour 3) prévenait l'IRA et diminuait la mortalité (10 contre 29 %) [19]. Cet

effet ne semble pas être observé pour les patients moins sévères (bilirubine totale < 4 mg/dL et créatinine < 1 mg/dL). L'effet bénéfique potentiel de l'albumine dans les autres infections n'a pas été étudié.

Prise en charge de la défaillance d'organe

• Insuffisance circulatoire

L'administration contrôlée de liquide et adéquate de vasopresseurs (noradrénaline, dopamine, dobutamine et adrénaline) est la pierre angulaire de la prise en charge de l'insuffisance circulatoire. Alors que des prises en charge ciblées précoces ont amélioré le pronostic des malades avec un sepsis sévère ou choc septique, ces stratégies n'ont pas été évaluées dans la cirrhose [20]. L'administration d'hydrocortisone pour suppléer l'insuffisance surrénalienne relative semble réduire la durée du choc et augmenter la survie des patients cirrhotiques en choc septique comparés à une cohorte historique [21].

• Insuffisance rénale aiguë

Si l'IRA ne répond pas à l'expansion volumique et si le malade n'a pas (ou pas eu récemment) de choc, on parle de SHR. L'administration de terlipressine, analogue de la vasopressine, et d'albumine intraveineuse est recommandée dans le SHR avec un taux de réponse de 40 % [22, 23]. En l'absence de réponse, une épuration extracorporelle est à envisager sans que les modalités

Tableau 2. Propositions d'antibiothérapie empirique chez les malades atteints de cirrhose en fonction du site (à adapter en fonction de l'écologie locale et de la prévalence des résistances).

Sites	Organismes	Antibiotiques	Durée (jours)
ISLA*	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus Viridan</i> , <i>Enterobacter</i>	Céfotaxime (2 g/6 h or 2 g/12 h IV) Ou amoxicilline/acide clavulanique (1 ou 2 g/8 h et puis PO)	5-7
Infections urinaires	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i>	Ciprofloxacine (500 mg/12 h PO) Amoxicilline/acide clavulanique (1 ou 2 g/8 h IV puis PO)	Cystite compliquée : au moins 5 Pyélonéphrite : 14
Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus viridans</i>	Amoxicilline/acide clavulanique (1 ou 2 g/8 h IV puis PO) ou ceftriaxone (2 g/24 h IV) + clarithromycine (500 mg/12 h) ou levofloxacine (500 mg/24 h)	Au moins 5
Infections des tissus mous	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicilline/acide clavulanique (1 ou 2 g/8 h IV puis PO) ou ceftazidime (2 g/8 h IV) + oxacilline (2 g/6 h IV) dans les cas sévères et difficiles	Au moins 10

*ISLA : infection spontanée du liquide d'ascite.

Take home messages

- Les infections bactériennes sont une complication fréquente de la cirrhose.
- La sévérité du sepsis est augmentée.
- L'antibiothérapie empirique adéquate précoce est la pierre angulaire du traitement.
- L'administration d'albumine prévient l'insuffisance rénale aiguë et augmente la survie au moins dans l'infection spontanée du liquide d'ascite.
- L'hydrocortisone pourrait augmenter la survie des malades atteints de cirrhose avec un choc septique.

précises de celle-ci soient définies (hémodifiltration vs. hémodialyse, conventionnelle vs. intensive). Dans un petit essai randomisé, un système d'épuration extracorporelle à l'albumine (Mars®) augmentait la survie de malades atteints de cirrhose décompensée compliquée d'un SHR [24]. Des études plus larges sont nécessaires avant de conclure sur l'efficacité des différentes techniques disponibles.

Conclusion

Malgré des avancées significatives dans la compréhension des réactions immunitaires aux infections bactériennes, la mortalité du sepsis sévère et du choc septique reste très élevée chez les malades atteints de cirrhose. Des études larges doivent être menées pour comprendre l'augmentation de la susceptibilité aux infections, pour définir des facteurs prédictifs de défaillance d'organe et de décès désignant une sous-population de malades qui pourraient relever de mesures préventives et pour évaluer les stratégies efficaces actuellement utilisées dans la population générale. ■

Remerciements : Richard Moreau bénéficie d'un Contrat d'Interface, AP-HP-Inserm.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les références importantes apparaissent en gras

1. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002 ; 35 : 140-8.
- [2]. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1246-56.
3. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005 ; 41 : 422-33.
4. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 32-7.
5. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994 ; 331 (17):1122-8.
6. Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, et al. NOD2 variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1327-33.
7. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006 ; 124 : 783-801.
8. Gustot T, Durand F, Lebrec D et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009 ; 50 : 2022-33.
9. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993 ; 10 : 1492-7.
10. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003 ; 38 : 1210-8.
11. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal Insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006 ; 43 : 673-81.
12. Tazi KA, Bièche I, Paradis V, et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007 ; 46 : 1075-88.
13. Garcia-Tsao G, Parikh CR, et al. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008 ; 48 : 2064-77.
14. Wallaert B, Colombel JF, Prin L, et al. Bronchoalveolar lavage in alcoholic liver cirrhosis. T-lymphocyte subsets and immunoglobulin concentrations. *Chest* 1992 ; 101 : 468-73.
15. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1076-81.
16. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, et al. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004 ; 40 : 247-54.
17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1589-96.
18. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 ; 118 : 146-55.
19. Sort P, Navasa M, Arroyo V, 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 : 403-9.
20. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-77.
21. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006 ; 44 : 1288-95.
22. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1360-8.
23. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1352-9.
24. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000 ; 6 : 277-86.
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int Care Med* 1996 ; 22 : 707-10.