

Infections bactériennes au cours de la cirrhose

 **Vincent DI MARTINO**

 Service d'hépatologie et de soins intensifs digestifs, CHU J Minjoz - 25000 BESANÇON (France)
 vdimartino@chu-besancon.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un sur-risque infectieux
- Connaître les principales infections et les agents pathogènes impliqués
- Savoir identifier les facteurs favorisant des infections communautaires et nosocomiales
- Connaître la démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique, de l'antibioprophylaxie à l'antibiothérapie

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Infections bactériennes ; Cirrhose ; Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) ; Résistances bactériennes ; Antibiothérapie ; Translocation bactérienne.

ABRÉVIATIONS

ACLF : Acute-on-chronic liver failure ; BHRE : Bactéries hautement résistantes émergentes ; BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu ; BMR : Bactérie multirésistante ; CRP : C-reactive protein ; EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu ; ECBU : Examen cyto bactériologique des urines ; ETO : Échographie transœsophagienne ; FXR : Farnesoid X receptor ; HLA-DR : Human leukocyte antigen – DR ; HR : Hazard ratio ; IL : Interleukine ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; ISLA : Infection spontanée du liquide d'ascite ; LR : Likelihood ratio ; MAIT : Mucosal-associated invariant T cells ; MDR : Multidrug-resistant ; MELD : Model for End-Stage Liver Disease ; NK : Natural killer (cells) ; NOD2 : Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 ; PCT : Procalcitonine ; PDR : Pan-drug-resistant ; qSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessment ; SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline ; SIRS : Systemic inflammatory response syndrome ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; TLR : Toll-like receptor ; TNF : Tumor necrosis factor ; XDR : Extensively drug-resistant.

Introduction

Les patients atteints de cirrhose présentent une vulnérabilité accrue aux infections bactériennes, qui constituent aujourd'hui l'une des principales causes de défaillance d'organe et de mortalité, en particulier lorsqu'elles impliquent des germes multirésistants. Les infections bactériennes occupent une place fondamentale dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Alors que le pronostic des autres complications majeures de la cirrhose s'est nettement amélioré, la charge liée aux infections continue de croître malgré plusieurs décennies de stratégies prophylactiques. Dans un contexte d'augmentation constante des infections à bactéries multirésistantes, la prévention, le dépistage précoce et une prise en charge optimisée demeurent des priorités absolues. Ces évolutions, survenues depuis la précédente mise au point de la FMC consacrée à ce thème, rendent nécessaire une actua-

lisation des données épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.

Épidémiologie

Prévalence

Une récente méta-analyse, qui a regroupé 59 études (1 191 421 patients) publiées entre 1988 et 2022, a estimé la prévalence mondiale des infections bactériennes à 35,1 % chez les patients atteints de cirrhose. Cette prévalence a tendance à croître modérément au fil des dernières décennies et est variable selon les régions (1). Elle s'élève à 38,2 % en Europe, 37,5 % en Amérique du Sud, 22,8 % en Asie, 17,0 % en Amérique du Nord et 16,4 % en Afrique. Les écarts observés semblent refléter la diversité des pratiques diagnostiques, des profils étiologiques et des contextes de soins.

La prévalence des infections bactériennes diffère également selon les populations étudiées. Elle atteint 44,2 % dans l'ACLF et 29,8 % en réanimation, contre 21,7 % dans les cohortes hospitalières non sélectionnées. Les données issues des patients ambulatoires, rarement disponibles dans la littérature scientifique, ont rapporté une prévalence de 34,3 %, un chiffre probablement influencé par un biais de sélection ou de diagnostic. Dans la cohorte prospective ANRS CO12 CirVir, qui incluait des malades présentant une cirrhose compensée, l'incidence cumulée d'un premier épisode infectieux sur une période de cinq ans s'élevait à environ 20 %, ce qui corrobore l'hypothèse d'une expression du risque d'infection dès les stades précoces de la maladie (2).

Les infections bactériennes s'observent ainsi à tous les stades de l'histoire naturelle de la cirrhose, et ne constituent pas uniquement un événement tardif spécifique aux stades avancés de la maladie. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée ou d'ACLF, l'incidence des infections est toutefois nettement plus élevée, en lien avec l'augmentation de la translocation bactérienne, la dysfonction immunitaire et l'exposition répétée au système de soins.

Sites infectieux

Dans l'étude internationale GLOBAL, Piano *et al.* ont documenté la distribution des infections identifiées à l'admission ou survenues durant l'hospitalisation parmi 1 302 épisodes hospitalisés entre 2015 et 2016 (3). Dans cette cohorte, l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) représentait 27 % des infections, les infections urinaires 22 %, les pneumonies (première localisation des infections bactériennes contractées au cours de l'hospitalisation) 19 %, les bactériémies sans foyer identifié 8 %, et les infections cutanées ou des tissus mous 8 %. Cette répartition des sites infectieux était remarquablement stable entre les différentes régions incluses dans l'étude, ce qui suggère l'existence de mécanismes physiopathologiques communs, reposant à la fois sur la translocation de bactéries digestives et sur l'acquisition d'agents infectieux dans un contexte de soins. Des chiffres comparables ont récemment été publiés dans l'étude du consortium CLEARED, qui a analysé une cohorte prospective de 4 238 patients hospitalisés à travers le monde entre novembre 2021 et octobre 2022 (4). La seule différence tangible concernait la proportion d'infections urinaires (14,5 %), qui utilisait une définition plus stricte.

Mode d'acquisition

Le mode d'acquisition distingue les infections communautaires, liées aux soins et nosocomiales. Une infection communautaire est diagnostiquée dans les quarante-huit heures suivant l'hospitalisation chez un patient sans exposition récente au système de soins. Une infection associée aux soins survient dans ce même délai, mais chez un patient ayant été hospitalisé, dialysé, traité par chimiothérapie ou porteur d'un dispositif invasif au cours des trois mois précédents. Une infection nosocomiale est définie par sa survenue au-delà de quarante-huit heures d'hospitalisation ou dans les suites immédiates d'un acte invasif.

Cette classification permet d'identifier l'environnement bactériologique dans lequel l'infection est acquise, et constitue un marqueur indirect de l'exposition antérieure aux bactéries hospitalières et aux antibiotiques, deux déterminants majeurs du risque de résistance. Elle permet d'évaluer la

probabilité de résistance, conditionne le choix de l'antibiothérapie probabiliste, dont l'adéquation initiale influence directement la mortalité (5). Dans l'étude GLOBAL, les infections se répartissaient de façon équivalente entre formes communautaires, liées aux soins et nosocomiales. En revanche, les profils bactériologiques et les niveaux de résistance variaient fortement selon les régions du monde. Ces différences ne peuvent être expliquées uniquement par la sévérité de la cirrhose ou la fréquence des hospitalisations, mais traduisent surtout l'effet combiné de l'environnement de soins et des politiques locales d'utilisation des antibiotiques, en particulier des stratégies d'antibioprophylaxie et du recours aux fluoroquinolones, qui modulent différemment la pression de sélection bactérienne selon les pays. En Inde, par exemple, l'intensité de ces expositions dépasse largement celle observée en Europe (6).

Écologie bactérienne

L'écologie bactérienne des infections survenant au cours de la cirrhose est marquée par la progression des résistances, une forte hétérogénéité géographique et une variabilité importante selon le site infectieux. Elle résulte à la fois de la translocation bactérienne d'origine digestive et de l'exposition répétée aux soins et aux antibiotiques.

Principales bactéries impliquées

Dans l'étude GLOBAL, qui a analysé 959 diagnostics bactériologiques correspondant à 1 302 infections documentées, les bacilles à Gram négatif représentaient 59 % des isolats, avec une prédominance d'*Escherichia coli* (28 %) et de *Klebsiella pneumoniae* (39 %). Les cocci à Gram positif constituaient 32,7 % des isolats, notamment *Staphylococcus aureus* (8 %) et plusieurs espèces d'entérocoques. Les bacilles non fermentants tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* représentaient un peu plus de 10 % des agents identifiés (3).

Résistances

Selon la classification de Magiorakos, les profils de résistance sont classés en multirésistance (MDR, Multidrug resistant : résistance à au moins un agent antimicrobien au sein de trois classes ou plus de trois classes d'antibiotiques), résistance étendue (XDR, extensively resistant : résistance à au moins un agent dans toutes les classes d'antibiotiques sauf une ou deux) et résistance complète (PDR, Pandrug resistant : résistance à tous les agents antimicrobiens dans toutes les classes d'antibiotiques) (7). Les bactéries multirésistantes (BMR) incluent principalement les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), ainsi que les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRE), en particulier les entérobactéries productrices de carbapénémases et *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine.

En pratique clinique, chez le patient cirrhotique, la résistance aux céphalosporines de troisième génération constitue un marqueur pragmatique de multirésistance, en raison des résistances croisées fréquemment associées.

Évolution temporelle et prévalence des résistances à travers le monde

Dans l'étude de Piano, 34 % des infections documentées étaient dues à des BMR, dont 25 % MDR, 8 % XDR et 1 % compatibles avec une résistance complète. En Europe, l'évolution temporelle montre une augmentation régulière des résistances : moins de 10 % dans les années 1990, environ 20 % en 2010 et près de 30 % après 2015 (8). En France, l'étude RESIST menée en 2016 a révélé un taux de 14 % de bactéries multirésistantes, principalement des entérobactéries productrices de BLSE, des souches résistantes aux fluoroquinolones et des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (9). Dans l'étude de Piano, les taux de bactéries multirésistantes en Europe et en Amérique du Nord se situaient dans une fourchette comprise entre 15 et 25 %. Les disparités géographiques étaient particulièrement marquées (tableau 1), avec une proportion de bactéries multirésistantes qui dépassait 70 % en Inde (3), probablement liée à une consommation importante de fluoroquinolones et d'antibiotiques à large spectre en dehors des indications validées, favorisant une pression de sélection intense. Une étude récente menée en Inde chez des patients hospitalisés pour cirrhose décompensée a rapporté des taux de résistance aux carbapénèmes supérieurs à 40 % parmi les entérobactéries isolées (10).

Distribution des résistances selon le site infectieux (tableau 1)

Les infections urinaires se caractérisent par une forte prévalence d'entérobactéries productrices de BLSE. Dans une étude incluant 277 épisodes chez 233 patients cirrhotiques, 51,6 % des isolats étaient MDR, 11,6 % XDR, et près de 30 % des infections nosocomiales impliquaient des entérobactéries productrices de carbapénémases (11).

Dans l'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA), les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération occupent une place croissante dans les régions à forte pression antibiotique. Dans la cohorte de Piano, les proportions de MDR, XDR et PDR dans les infections du liquide

d'ascite étaient identiques à celles observées pour l'ensemble des infections documentées (34 %, 8 % et 1 %).

Les pneumonies associées aux soins ou nosocomiales incluent fréquemment des bacilles non fermentants résistants ; certaines séries de réanimation rapportent des taux de résistance aux carbapénèmes de 50 à 60 % pour *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (12).

Les infections cutanées et des tissus mous, bien que moins fréquentes (8 % des épisodes dans l'étude GLOBAL), sont souvent liées à des SARM, avec des taux dépassant 40 % dans plusieurs séries hospitalières (13).

Enfin, les bactériémies sans foyer identifié présentent des profils de résistance proches de ceux des infections profondes, avec une proportion élevée d'entérobactéries productrices de BLSE et de cocci à Gram positif résistants.

Facteurs favorisant et physiopathologie

La cirrhose s'accompagne d'une altération profonde et multifactorielle des mécanismes de défense contre les agents infectieux, associant une défaillance des fonctions immunitaires hépatiques, des perturbations majeures du microbiote intestinal, une altération de la barrière intestinale et une dysrégulation des réponses immunitaires systémiques.

Altération des défenses antimicrobiennes hépatiques

Le foie normal joue un rôle central dans la clairance des bactéries drainées par la veine porte, grâce à l'action coordonnée des cellules de Küpffer et à la synthèse de protéines impliquées dans l'immunité innée. Dans la cirrhose, la destruction du parenchyme hépatique et la fibrose réduisent la synthèse de nombreuses protéines immunitaires, notamment les composants du complément, certaines protéines de

Tableau 1 : Prévalence des infections à bactéries multirésistantes en fonction de la zone géographique et du site infectieux

	MDR (%)	XDR (%)	PDR (%)	Références
Site infectieux				
Infection du liquide d'ascite	34	8	1	(3)
Infections urinaires	52	12	1-2	(11)
Pneumopathies	40-60	10-20	5	(12)
Infections cutanées et des tissus mous	43	5-10	<1	(3)
Bactériémies sans foyer	30-40	5-10	1	(3);(8)
Zone géographique (Tous sites confondus)				
Europe occidentale	15-25	3-6	<1	(3);(8)
France	14	NC	NC	(9)
Amérique du Nord	15-20	2-5	<1	(3)
Inde	73	10-20	2-5	(3);(10)

MDR : bactérie multirésistante ; XDR : résistance étendue ; PDR : résistance totale.

la phase aiguë, des récepteurs de reconnaissance des motifs microbiens et des lectines telles que la mannose-binding lectin (14). Cette altération compromet l'opsonisation et la clairance des bactéries.

Par ailleurs, la perte de la fonction de filtre mécanique du foie cirrhotique, liée à la capillarisation des sinusoides et au développement de shunts porto-systémiques, permet le passage de bactéries intestinales ou de leurs composants vers la circulation systémique (15). L'ascite constitue un déterminant supplémentaire de susceptibilité infectieuse, en particulier lorsque sa concentration en protéines est inférieure à 15 g/L, seuil en dessous duquel les propriétés opsonisantes du liquide ascitique sont fortement réduites. Les procédures invasives, l'hémorragie digestive et l'encéphalopathie hépatique créent également des conditions favorables à l'infection, en augmentant la translocation bactérienne ou le risque d'inhalation.

Dysbiose intestinale et prolifération bactérienne

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la limitation de la colonisation bactérienne et du passage des germes à travers la muqueuse. Dans la cirrhose, sa composition est profondément remaniée, avec une diminution marquée des bactéries anaérobies strictes des familles Lachnospiraceae et Ruminococcaceae, indispensables à la production d'acides gras à chaîne courte et au maintien de l'intégrité épithéliale, et une expansion concomitante de bactéries potentiellement pathogènes telles que les Enterobacteriaceae, Enterococcaceae et Streptococcaceae. La baisse du ratio entre bactéries protectrices et bactéries opportunistes s'accroît avec la progression de la maladie et constitue un marqueur pronostique indépendant (16).

Cette dysbiose résulte de plusieurs mécanismes spécifiques à la cirrhose. L'hypochlorhydrie favorise la survie de bactéries orales et coliques dans l'estomac et le duodénum, phénomène majoré par l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (17,18). La diminution intraluminaire des acides biliaires réduit leur effet bactéricide et la pression sélective qu'ils exercent normalement sur certaines entérobactéries. L'hypertension portale, en altérant la motilité intestinale, prolonge le temps de transit et favorise une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, mécanisme bien documenté de malabsorption et de surcharge en produits bactériens capables de franchir une muqueuse fragilisée (19). Cette prolifération s'accompagne d'une exposition chronique aux lipopolysaccharides et autres composants bactériens, qui entretiennent une activation continue des récepteurs de reconnaissance du microbiote et amplifient l'inflammation systémique. Certaines bactéries opportunistes, mieux adaptées à un environnement inflammatoire, produisent elles-mêmes des métabolites pro-inflammatoires, renforçant ce cercle vicieux. Les modifications du microbiote sont en partie réversibles : l'introduction ou l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons peut modifier la composition microbienne et influencer le risque de décompensation (18). Enfin, la dysbiose ne se limite pas à l'intestin : le microbiote buccal est également profondément altéré dans la cirrhose, avec une colonisation accrue par des bactéries potentiellement pathogènes. Cette dysbiose orale contribue au déséquilibre intestinal par ingestion répétée de bactéries buccales (20) et est associée à une augmentation des décompensations, suggérant qu'une prise en charge parodontale pourrait participer à la prévention des complications (21).

Altération de la barrière intestinale

La barrière intestinale repose sur l'intégrité de l'épithélium, la cohésion des jonctions serrées, la couche de mucus, les peptides antimicrobiens et l'immunité muqueuse. Dans la cirrhose, l'ensemble de ces composantes est altéré. Les anomalies morphologiques incluent une atrophie villositaire, un œdème muqueux, une dilatation capillaire, un élargissement des jonctions intercellulaires et une augmentation de l'apoptose entérocytaire, autant de modifications qui fragilisent l'épithélium et facilitent le passage de lipopolysaccharides, d'ADN bactériens et parfois de bactéries viables vers la circulation portale (22).

Sur le plan fonctionnel, la diminution de la cholérèse et l'inflammation chronique propres à la cirrhose convergent pour réduire l'activation du récepteur FXR intestinal : la première en diminuant la disponibilité des acides biliaires agonistes, la seconde en inhibant directement sa signalisation. Cette inhibition entraîne une baisse transcriptionnelle de l'expression des protéines de jonctions serrées, une altération de la production de mucines par les cellules caliciformes et une diminution des peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules de Paneth, notamment les alpha-défensines (23,24). Il en résulte une augmentation de la perméabilité intestinale et une perte du contrôle local de la colonisation bactérienne, favorisant l'adhésion et la persistance de bactéries opportunistes à la surface de l'épithélium. Ces altérations liées à FXR sont indépendantes de l'hypertension portale, laquelle constitue un mécanisme complémentaire majeur. L'hyperpression vasculaire intestinale induit une hypoxie muqueuse intermittente qui désorganise les jonctions serrées et favorise la translocation bactérienne, phénomène attesté par l'élévation des lipopolysaccharides circulants et la détection d'ADN bactériens dans le sang des patients décompensés (14). Les cytokines dérivées de l'inflammasome, en particulier l'IL-1 β et l'IL-18, participent à l'inflammation intestinale, à la progression de la fibrose hépatique et aux manifestations systémiques associées (25).

Ainsi, la translocation bactérienne n'est pas un événement ponctuel mais la conséquence directe d'une altération globale et coordonnée de la structure et de la fonction intestinales, au carrefour de la dysbiose, de la perte de signalisation FXR et des effets de l'hypertension portale.

Inflammation chronique et immunodépression fonctionnelle

La cirrhose se caractérise par un état paradoxal associant une activation inflammatoire persistante et une inefficacité des réponses anti-infectieuses, regroupé sous le terme de cirrhosis-associated immune dysfunction (14). Les lésions hépatiques et la translocation bactérienne entraînent une stimulation chronique des récepteurs de reconnaissance de l'immunité innée et de l'inflammasome, avec production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-18 (25).

Malgré cette activation, les cellules immunitaires présentent des déficits fonctionnels majeurs : diminution de l'expression d'HLA-DR et de la phagocytose des monocytes, altération de la migration et de l'activité bactéricide des neutrophiles, réduction des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules MAIT, et baisse de la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B mémoire. Cette immunodépression fonction-

nelle explique la fréquence élevée des infections sévères, leur présentation souvent atypique et leur évolution rapide vers la défaillance multiviscérale.

Immunités locales

La cavité péritonéale illustre de manière exemplaire la dysrégulation immunitaire. Les macrophages péritonéaux sont exposés de façon chronique aux endotoxines et adoptent un état d'activation pro-inflammatoire. Dans ce contexte, une charge bactérienne faible peut déclencher une réponse inflammatoire disproportionnée, expliquant les ACLF lors des infections du liquide d'ascite (26). Des mécanismes analogues sont observés dans d'autres compartiments normalement stériles, en particulier la circulation systémique et le compartiment pulmonaire. L'exposition chronique à de faibles quantités de produits bactériens y induit une activation immunitaire de bas grade, qui abaisse le seuil de déclenchement d'une réponse inflammatoire disproportionnée lors d'une infection, contribuant à la sévérité des sepsis et à la survenue rapide de défaillances d'organe chez les patients cirrhotiques (14).

Prédispositions génétiques

Certains déterminants génétiques de l'immunité innée modulent la réponse individuelle aux infections. Les variants de NOD2, les polymorphismes de récepteurs Toll-like, notamment TLR4, et le déficit en mannose-binding lectin sont associés à un risque accru d'infections bactériennes, de décompensation et de mortalité (27). Ces facteurs n'agissent pas isolément mais amplifient la vulnérabilité infectieuse lorsqu'ils s'associent aux altérations acquises de la cirrhose.

Diagnostic

Clinique

Les critères diagnostiques usuels des infections bactériennes n'ont pas été développés pour la cirrhose et se révèlent souvent peu adaptés. Dans les séries prospectives de patients hospitalisés pour décompensation, près de la moitié des infections sont cliniquement silencieuses ou peu spécifiques, avec une proportion d'infections asymptomatiques pouvant atteindre environ 46 % (28). L'absence de fièvre, de douleur localisée ou de signes fonctionnels francs ne permet donc pas d'exclure une infection chez le cirrhotique. En pratique, toute dégradation aiguë de l'état clinique (encéphalopathie, insuffisance rénale, aggravation de l'ictère ou de l'ascite, hypotension, détresse respiratoire) doit être considérée comme une possible manifestation d'infection jusqu'à preuve du contraire (5).

Marqueurs biologiques de l'inflammation

Les anomalies biologiques habituelles du sepsis sont également d'interprétation limitée dans la cirrhose. L'hyperleucocytose peut manquer en raison de l'hypersplénisme, tandis qu'une leucocytose peut survenir en l'absence d'infection, notamment en cas d'hépatite alcoolique aiguë. Dans ce contexte, les critères de réponse inflammatoire systémique (SIRS) perdent une grande partie de leur spécificité (29).

La protéine C-réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) ont été spécifiquement étudiés dans la cirrhose. La CRP est un peptide de phase aiguë synthétisé par le foie en réponse à l'IL-6. En cas de cirrhose avancée, sa synthèse peut être réduite, ce qui limite sa sensibilité. Parallèlement, la translocation bactérienne et l'hyperperméabilité intestinale peuvent entraîner une élévation modérée de base. La CRP augmente en cas d'infection bactérienne mais aussi dans des contextes non infectieux comme l'hépatite alcoolique aiguë. Elle reflète l'inflammation systémique associée à la cirrhose avancée et son élévation prolongée est un marqueur pronostique indépendant du MELD (29).

La PCT est un précurseur de la calcitonine produit en situation de stimulation inflammatoire systémique, avec une expression particulièrement marquée en cas d'infection bactérienne. Elle est moins influencée que la CRP par certaines inflammations non infectieuses, mais sa valeur seuil et sa cinétique sont modifiées par l'insuffisance hépatique et les troubles hémodynamiques. Une méta-analyse portant sur 1 144 patients atteints d'hépatopathie avancée, dont 435 épisodes infectieux (32,1 %), rapporte des sensibilités poolées de 79 % pour la PCT et 77 % pour la CRP, ainsi que des spécificités de 89 % et 85 %, respectivement (30).

Le rapport de vraisemblance positif de la PCT (LR+ 7,38) renforce la suspicion d'infection, tandis que le rapport de vraisemblance négatif de la CRP (LR- 0,23) aide à l'exclure en l'absence d'autres signes évocateurs. Ces performances traduisent un apport diagnostique réel, mais insuffisant pour fonder une décision isolée. Une élévation franche de la PCT renforce la probabilité d'infection, tandis que des valeurs normales ne permettent pas d'exclure un foyer profond ni un sepsis débutant. Leur spécificité diminue en présence d'autres causes d'inflammation, notamment l'hépatite alcoolique aiguë.

Diagnostic bactériologique

Le diagnostic étiologique repose essentiellement sur les cultures microbiologiques, en particulier les hémocultures, la culture du liquide d'ascite, l'ECBU, et les prélèvements ciblés selon la présentation clinique. La sensibilité des cultures peut cependant être réduite par l'exposition préalable aux antibiotiques, la faible concentration de bactéries dans le liquide d'ascite, ou par une bactériémie d'inoculum faible, fréquente dans la cirrhose avancée.

Diagnostic de gravité

L'évaluation de la gravité repose sur les définitions du consensus international Sepsis-3, qui définit le sepsis comme une dysfonction d'organe aiguë mettant en jeu le pronostic vital, induite par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Cette dysfonction est opérationnellement définie par une augmentation aiguë d'au moins deux points du score SOFA par rapport à l'état basal (31). Le choc septique correspond à un sous-ensemble caractérisé par la nécessité d'un vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et un taux de lactates > 2 mmol/L malgré un remplissage adéquat. Le score qSOFA peut être utilisé comme outil de repérage rapide au lit du patient, mais ne doit pas se substituer à une évaluation clinique complète.

Chez les patients cirrhotiques, l'interprétation de ces critères nécessite une analyse critique et doit tenir compte d'ano-

malies préexistantes (hypotension chronique, tachypnée, encéphalopathie chronique, hyperbilirubinémie ou insuffisance rénale chronique), susceptibles de majorer artificiellement le score SOFA ou le qSOFA en l'absence d'infection. À l'inverse, une infection peut se manifester par une aggravation isolée de la fonction hépatique ou rénale sans signe infectieux franc.

En pratique, chez le cirrhotique, le diagnostic de sepsis doit être envisagé devant toute infection associée à l'*apparition* ou à l'*aggravation aiguë* d'au moins une défaillance d'organe extrahépatique (rénale, neurologique, circulatoire ou respiratoire), indépendamment du score SOFA absolu. Les critères Sepsis-3 doivent être interprétés de manière dynamique, en comparant la situation aiguë à l'état clinique et biologique habituel du patient. Le diagnostic repose sur une évaluation conjointe de l'évolution clinique, des biomarqueurs (CRP, procalcitonine, leucocytes, lactates, fonction rénale et hépatique) et de la recherche systématique d'un foyer infectieux par des examens microbiologiques appropriés.

Conséquences pronostiques

Mortalité

L'infection bactérienne a un impact pronostique majeur tout au long de l'histoire naturelle de la cirrhose. Dans la méta-analyse d'Arvaniti portant sur 11 987 patients, elle multipliait par 3,76 le risque de décès, avec une mortalité d'environ 30 % à un mois et 63 % à un an (32). La méta-analyse plus récente de Tian (1), intégrant des populations hospitalières et ambulatoires, retrouve toujours un excès de risque significatif mais moins marqué (HR 2,22), probablement en lien avec l'amélioration des prises en charge. Chez les patients encore compensés, l'étude CirVir a montré que l'infection précédait la première décompensation dans 82 % des cas et réduisait la survie à cinq ans de 90 % à 60 % (2).

L'impact péjoratif de l'infection est encore plus net en cas d'ACLF. Dans l'étude CANONIC, l'infection était le facteur précipitant le plus fréquent, avec une prévalence croissante selon le stade (35 à 40 % pour l'ACLF de stade 1, 50 % pour l'ACLF de stade 2 et 60 % pour l'ACLF de stade 3). Elle aggravait également le pronostic : la mortalité à 28 jours passait d'environ 20 % en l'absence d'infection à 30 % en présence d'infection pour l'ACLF 1, de 30 % à plus de 40 % pour l'ACLF 2, et de 70 % à plus de 80 % pour l'ACLF 3 (33). Dans la méta-analyse de Weil portant sur 3 647 patients cirrhotiques admis en réanimation, les paramètres infectieux figuraient parmi les prédicteurs les plus puissants de décès précoces (34).

Complications

L'infection bactérienne constitue un déclencheur majeur des complications de la cirrhose. Dans un organisme déjà marqué par une vasodilatation splanchnique, une hyperperméabilité intestinale, une faible réserve hémodynamique et une inflammation de bas grade, l'irruption d'un foyer infectieux entraîne une amplification brutale des dérèglements physiologiques préexistants. La réponse inflammatoire systémique modifie

l'équilibre vasculaire, altère la fonction cérébrale, aggrave la rétention hydrosodée et peut précipiter une insuffisance rénale fonctionnelle.

Rupture de varices œsophagiennes

L'endotoxémie induite par l'infection stimule la production intra-hépatique d'endothéline-1 et de thromboxane A2, deux puissants vasoconstricteurs responsables de la contraction des cellules étoilées du foie (35). Cette contraction augmente la résistance au flux portal et élève rapidement le gradient de pression porto-systémique. Parallèlement, la libération systémique de monoxyde d'azote et de prostacyclines majore la vasodilatation splanchnique, accroît le débit portal et accentue l'hypertension portale. Cette double action explique que l'infection puisse provoquer ou aggraver une hémorragie par rupture de varices. Les données cliniques concordent : le contrôle initial de l'hémorragie digestive est moins fréquent en présence d'une infection et l'antibioprophylaxie systématique réduit significativement la récurrence précoce (36).

Encéphalopathie hépatique

Les effets neurologiques de l'infection découlent d'une interaction directe entre inflammation et hyperammoniémie. Chez les patients cirrhotiques, la barrière hémato-encéphalique devient plus perméable à la suite de l'activation des cellules endothéliales par les cytokines (TNF- α , IL-6). Les astrocytes, déjà surchargés en glutamine, répondent à l'ammoniaque et à l'inflammation par un œdème cellulaire accru, ce qui altère les fonctions cérébrales. L'étude de Shawcross a montré qu'une même charge ammoniacale entraînait des troubles cognitifs nettement plus sévères en phase d'infection que lorsque l'infection était résolue, alors que les valeurs d'ammoniaque restaient similaires (37). Ce résultat suggère que l'infection abaisse le seuil de tolérance cérébrale aux toxines déjà présentes, au-delà de la seule augmentation de leur concentration.

Ascite et syndrome hépatorénal

Les mécanismes par lesquels l'infection entraîne une aggravation de l'ascite et la survenue d'un syndrome hépatorénal reposent sur un même déséquilibre circulatoire. L'infection accentue la vasodilatation splanchnique par la libération de médiateurs inflammatoires, ce qui réduit encore le volume artériel efficace, déjà diminué dans la cirrhose. Cette baisse perçue du volume circulant déclenche une activation compensatrice du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système nerveux sympathique et de la vasopressine, entraînant une rétention accrue de sodium et d'eau et favorisant l'aggravation de l'ascite.

Tant que cette activation neuro-hormonale reste modérée, la perfusion rénale est maintenue. Lorsque l'infection est plus sévère ou prolongée, l'activation devient excessive et persistante. La vasoconstriction systémique nécessaire au maintien de la pression artérielle prédomine alors au niveau rénal, réduisant la perfusion glomérulaire sans lésion rénale structurelle, correspondant au syndrome hépatorénal. L'ascite et le syndrome hépatorénal relèvent ainsi d'un même continuum physiopathologique, la différence tenant principalement à l'intensité et à la durée du déséquilibre circulatoire induit par l'infection (38).

Infections spontanées du liquide d'ascite

Les infections spontanées du liquide d'ascite (ISLA) constituent l'exemple le plus typique de présentation clinique trompeuse chez les patients atteints de cirrhose. Si les descriptions traditionnelles évoquent volontiers une triade associant douleur abdominale, fièvre et diarrhée, cet ensemble symptomatique n'est observé que dans une minorité de cas. Une méta-analyse récente estime la proportion des ISLA asymptomatiques comprise entre 10 et 30 % des cas, particulièrement chez les patients suivis en ambulatoire et présentant une ascite stable (39). Sur le plan clinique, les manifestations d'une ISLA se confondent fréquemment avec celles d'une décompensation de la cirrhose : majoration de l'ascite, altération de la fonction rénale, aggravation de l'encéphalopathie, hypotension modérée ou simple asthénie. Ces signes non spécifiques peuvent être interprétés à tort comme l'évolution naturelle de la maladie et conduire à des retards diagnostiques préjudiciables (5). Cette fréquence élevée de formes paucisymptomatiques justifie la recommandation de pratiquer une ponction d'ascite systématique chez tout patient cirrhotique ascitique admis à l'hôpital, ainsi que chez tout patient présentant une aggravation clinique ou biologique, indépendamment de la présence de douleur ou de fièvre. Le diagnostic repose avant tout sur la cytologie du liquide, avec un seuil de 250 PNN/mm³ pour affirmer l'infection. La culture, bien que fortement recommandée, est souvent négative.

Même en cas d'ensemencement direct du liquide d'ascite dans des flacons d'hémoculture, la concentration bactérienne est souvent trop faible pour permettre l'identification de l'agent infectieux. Les séries contemporaines montrent que le rendement bactériologique ne dépasse pas 50 % (40). Cette faible sensibilité impose de fonder le diagnostic avant tout sur l'élévation des PNN et justifie le recours immédiat à une antibiothérapie probabiliste en cas d'ISLA documentée par la cytologie.

Sur le plan pronostique, l'ISLA reste associée à une mortalité élevée malgré les progrès de la prise en charge. Elle constitue l'un des principaux facteurs déclenchants d'ACLF, avec une défaillance rénale et circulatoire prédominante, entraînant une mortalité hospitalière comprise entre 20 et 40 %. Dans une grande cohorte rétrospective, les taux de mortalité après un premier épisode d'ISLA étaient de 10,8 % à 30 jours, 23 % à 90 jours, 44 % à 1 an et 60,9 % à 3 ans (41). Dans le contexte actuel de forte prévalence de BMR, une large cohorte américaine incluant 52 392 patients atteints de cirrhose décompensée suivis pendant 7,5 ans, a montré que la survenue d'une ISLA constituait un facteur majeur et indépendant de mauvais pronostic, avec une mortalité cumulée globale de 77 % au cours du suivi. Le risque de décès était significativement augmenté dès le premier épisode d'ISLA (HR ajusté= 1,47), plus encore lorsque l'infection survenait malgré une prophylaxie primaire (HR ajusté= 1,83), augmentait en cas de récurrence (HR ajusté= 2,06 lors de la première récurrence), et atteignait un maximum en cas de récurrences multiples sous prophylaxie secondaire (HR ajusté= 3,26) (42). Cette gravité explique pourquoi l'ISLA doit à elle seule faire discuter une

transplantation hépatique, indépendamment des scores pronostiques habituels.

Infections urinaires

Les infections urinaires, qui représentent 20 à 25 % des infections bactériennes observées lors d'une décompensation de cirrhose, ont une présentation clinique souvent atypique (43). Historiquement, la définition de l'infection urinaire nécessitait la détection d'une leucocyturie. Toutefois, depuis les années 1990, les recommandations internationales ont abandonné ce critère au profit d'une définition fondée sur l'association d'une bactériurie significative et de symptômes urinaires, la leucocyturie ne permettant ni de confirmer ni d'exclure une infection urinaire. Cette définition pose problème chez les patients cirrhotiques, chez lesquels la symptomatologie urinaire est fréquemment absente. La dysurie franche, les brûlures mictionnelles ou les douleurs pelviennes sont rarement au premier plan, et de nombreux épisodes sont découverts lors d'un examen systématique des urines. Cette réalité avait été mise en évidence dès l'étude de Cadranel *et al.*, qui rapportait une prévalence de 15,6 % de bactériurie chez des cirrhotiques hospitalisés, soit deux fois plus que dans la population témoin non cirrhotique, sur des prélèvements réalisés systématiquement à l'admission alors que les patients étaient majoritairement asymptomatiques (44). En ambulatoire, plusieurs travaux ont montré que la fréquence des infections urinaires totalement asymptomatiques est de l'ordre de 5 %. L'étude de Ye *et al.* souligne que la bactériurie asymptomatique peut non seulement précéder une infection urinaire symptomatique, mais également annoncer une décompensation tout en restant silencieuse (45).

Cette présentation peu expressive s'explique par plusieurs mécanismes propres à la cirrhose. Une dysfonction du système nerveux autonome, dont la prévalence augmente avec la sévérité de la maladie, altère la perception des sensations vésicales et la transmission des signaux sensitifs (46). Par ailleurs, l'encéphalopathie hépatique, l'hypotension fréquente et l'effet des bêtabloquants peuvent atténuer encore davantage l'expression ou la verbalisation des symptômes.

En milieu hospitalier, la situation est encore plus complexe. Plusieurs séries montrent qu'une proportion significative de patients présentant une encéphalopathie, un ictère ou une ascite ont une bactériurie significative malgré l'absence totale de symptômes urinaires. Une infection urinaire est retrouvée dans 8 à 15 % des épisodes d'ACLF identifiés comme infectieux, avec un risque accru de défaillance rénale et cérébrale (5). Ces données soulignent qu'il est dangereux d'attendre des symptômes urinaires typiques pour prescrire un ECBU.

Les recommandations de l'EASL préconisent de rechercher systématiquement un foyer infectieux chez tout patient décompensé ou en ACLF (47,48), sans expliciter la place de l'ECBU systématique. En population générale, les recommandations de l'IDSA indiquent que les bactériuries asymptomatiques ne justifient pas de traitement hors situations spécifiques (49). Il est toutefois essentiel de souligner que ces recommandations, établies en population non cirrhotique, ne sont pas transposables aux patients atteints de cirrhose, chez lesquels l'expression clinique des infections est atypique et les conséquences pronostiques potentiellement sévères.

En l'absence d'études prospectives dédiées, la découverte d'une bactériurie chez un patient cirrhotique décompensé, en particulier en présence d'une défaillance d'organe, doit être considérée comme cliniquement significative et traitée sans délai (43). En résumé, l'absence de brûlures mictionnelles ou de pollakiurie n'a aucune valeur prédictive négative pour exclure une infection urinaire chez le cirrhotique.

Pneumopathies

Les pneumonies bactériennes constituent une localisation infectieuse majeure chez le patient cirrhotique et représentent un facteur précipitant important d'ACLF (5).

La présentation clinique est souvent atténuée et l'absence d'hyperleucocytose est fréquente, ce qui contribue aux retards diagnostiques. La fièvre est absente dans 30 à 50 % des pneumonies sévères. La toux est fréquemment discrète ou absente, en particulier chez les patients encéphalopathes ou sédatisés. La douleur thoracique est rare. La dyspnée peut être attribuée à d'autres causes fréquentes au cours de la cirrhose décompensée : ascite volumineuse, hydrothorax, anémie ou insuffisance cardiaque en lien avec une cardiomyopathie cirrhotique ou une comorbidité cardiaque.

Cette combinaison de signes frustes impose une vigilance accrue. Une fatigue inhabituelle, une aggravation de l'encéphalopathie ou une dégradation globale – en particulier en cours d'hospitalisation – peuvent constituer les seuls marqueurs d'une pneumonie. Dans ce contexte, l'indication d'une imagerie thoracique doit être large, compte tenu de l'association étroite entre pneumonie, survenue d'une ACLF et mortalité précoce (43).

Bactériémies isolées

Chez les patients cirrhotiques, les bactériémies constituent une complication fréquente et grave, avec une incidence comprise entre 4 et 20 % selon les cohortes, et une mortalité à 30 jours qui dépasse souvent 30 % (5). Dans les études consacrées à l'ACLF, les bactériémies – en particulier dites « spontanées », c'est-à-dire sans foyer infectieux clairement identifié – figurent, aux côtés de l'ISLA, des infections urinaires et des pneumonies, parmi les principaux événements précipitants (8). Les recommandations EASL distinguent ainsi la bactériémie spontanée (hémocultures positives sans foyer évident) de la bactériémie secondaire (associée à un cathéter, une pneumonie, une infection abdominale, etc.), la première étant considérée comme l'équivalent hémotogène de l'ISLA (48).

Sur le plan clinique, la présentation est souvent peu spécifique. La fièvre peut être absente, en particulier chez les patients dont la production de cytokines pyrogènes est altérée par la cirrhose, et chez ceux recevant des bêtabloquants. Dans une étude taïwanaise menée aux urgences, 53 % des patients cirrhotiques bactériémiques ne présentaient aucune fièvre, situation associée au retard de l'instauration d'une antibiothérapie appropriée et à une mortalité accrue (50). Les manifestations dominantes sont souvent aspécifiques : aggravation de l'encéphalopathie, hypotension, insuffisance rénale aiguë, majoration de l'ictère ou désaturation (8).

La conduite à tenir repose sur une démarche microbiologique systématique dès qu'une infection est suspectée, même en l'absence de fièvre. Les recommandations EASL et AASLD préconisent de réaliser des hémocultures chez tout patient

hospitalisé présentant une décompensation aiguë ou une ACLF avec suspicion d'infection (43,47,48). En pratique, il est recommandé de prélever au moins deux séries d'hémocultures (aérobie et anaérobie) sur deux sites périphériques distincts, avant toute antibiothérapie. En cas de cathéter veineux central, des hémocultures appariées (périphérique et sur cathéter) sont indiquées. Les recommandations AASLD sur l'ACLF réaffirment l'importance d'un prélèvement immédiat chez tout patient présentant une hypotension, une défaillance d'organe ou une aggravation inexpliquée de la cirrhose (51).

L'interprétation des résultats nécessite de distinguer bactériémie vraie et contamination. Une infection authentique est probable lorsque le même pathogène typique (entérobactérie, *Staphylococcus aureus*, streptocoque, entérocoque) pousse dans plusieurs flacons issus de sites distincts, dans un contexte clinique compatible. À l'inverse, la croissance isolée de commensaux cutanés (staphylocoques à coagulase négative, *Corynebacterium spp.*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus non-anthraxis*) évoque une contamination, surtout si les prélèvements répétés sont négatifs et que le patient reste stable. Toutefois, chez les patients en ACLF, très immunodéprimés, porteurs de prothèses vasculaires ou de TIPS, même ces germes peuvent correspondre à une infection authentique en cas de positivité persistante (52). Enfin, bien que la translocation bactérienne soit fréquente au cours de la cirrhose avancée, elle n'entraîne habituellement que le passage de composants non viables. Toute hémoculture positive traduit donc une infection authentique et doit être traitée.

Infections cutanées

Les infections cutanées, et en particulier les érysipèles, représentent 5 à 15 % des infections observées chez les patients atteints de cirrhose, et figurent parmi les causes identifiées de décompensation aiguë et d'ACLF (43). Leur survenue est favorisée par une fragilité cutanée accrue liée à la dénutrition et aux désordres trophiques, et par des œdèmes chroniques des membres inférieurs qui altèrent la barrière cutanée et favorisent la pénétration bactérienne. Les mycoses interdigitoplantaires et les dermites jouent fréquemment le rôle de porte d'entrée (53).

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique. L'érythème peut cependant être peu visible chez les patients très œdémateux, et la fièvre souvent absente. Les hémocultures sont positives dans environ 5 à 10 % des cellulites sévères (54). Les conséquences cliniques sont significatives : l'érysipèle peut déclencher une décompensation aiguë (ascite, insuffisance rénale ou encéphalopathie). Dans l'étude CANONIC, les infections cutanées représentaient environ 3 % des événements précipitants d'ACLF (8).

La possibilité d'une thrombose veineuse profonde peut être évoquée en cas d'asymétrie importante ou d'hyperalgie, mais aucune donnée ne suggère une prévalence plus élevée chez les cirrhotiques, et aucune recommandation n'impose un dépistage systématique (55).

En pratique, l'érysipèle doit être considéré comme une infection potentiellement grave chez le cirrhotique. Toute rougeur ou douleur localisée, même modérée, survenant dans un contexte de décompensation doit faire évoquer une infection cutanée, d'autant que les signes généraux sont souvent

atténués. La reconnaissance précoce et la prise en charge rapide sont essentielles pour prévenir la progression vers l'ACLF.

Endocardites

L'endocardite infectieuse est rare chez les patients atteints de cirrhose, mais est deux fois plus fréquente que dans la population générale (56). Son pronostic est sombre, avec une mortalité hospitalière comprise entre 20 % et 52 % suivant les séries, directement liée à la sévérité de l'insuffisance hépatique (57). Les pathogènes en cause sont similaires à ceux observés dans la population générale, dominés par *Staphylococcus aureus*, les streptocoques et les entérocoques.

La présentation clinique est souvent discrète : la fièvre est inconstante, les souffles cardiaques sont difficiles à interpréter dans un contexte d'hyperdébit, et les manifestations systémiques peuvent être attribuées à une décompensation hépatique. L'endocardite doit être évoquée devant toute bactériémie persistante ou récurrente à germe typique malgré une antibiothérapie adaptée.

Le diagnostic repose sur les hémocultures et l'échographie cardiaque. Les recommandations ESC 2023 prévoient une échocardiographie transthoracique en première intention, suivie d'une échocardiographie transœsophagienne (ETO) en cas de doute diagnostique ou d'infection à *S.aureus*. La présence de varices œsophagiennes n'est pas une contre-indication à l'ETO (58).

L'accès à la chirurgie valvulaire est limité chez les cirrhotiques du fait de la coagulopathie, du risque infectieux et de la défaillance hépatique. Dans plusieurs séries, les taux d'intervention étaient nettement inférieurs à ceux observés chez les non-cirrhotiques, ce qui contribue à la mortalité élevée. Chez les malades cirrhotiques sélectionnés finalement opérés, la mortalité opératoire rapportée est de 8 %, plus fréquente que dans la population générale (environ 3 %) (56).

Infections ostéo-articulaires

Les infections ostéoarticulaires sont rares chez les patients atteints de cirrhose, mais leur identification est souvent difficile en raison de présentations cliniques atténuées et d'une réponse inflammatoire fréquemment peu marquée. Les ostéites des membres inférieurs surviennent surtout par contiguïté, en lien avec un érysipèle, une plaie chronique ou un ulcère veineux chez les patients œdémateux ou présentant une neuropathie alcoolique. Rien n'indique une incidence supérieure à celle observée en population générale, mais les retards diagnostiques sont fréquents. Les ostéites vertébrales relèvent le plus souvent d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer urinaire, digestif ou cutané. Les germes en cause sont dominés par *Staphylococcus aureus* et les streptocoques, mais certaines séries observent une proportion plus élevée de bacilles à Gram négatif entériques chez les patients ayant une cirrhose avancée. L'IRM demeure l'examen le plus sensible pour confirmer une ostéite, et l'isolement microbiologique repose sur les prélèvements osseux (59).

Les arthrites septiques doivent être envisagées devant toute mono-arthrite aiguë, même en l'absence d'hyperthermie ou d'inflammation biologique franche. La ponction articulaire reste indispensable. Comme pour les ostéites, *S.aureus* constitue le pathogène principal, mais les entérobactéries

sont rapportées plus fréquemment chez les patients immunodéprimés (60).

Le pronostic est nettement plus sévère chez les patients cirrhotiques que dans la population générale. Dans une vaste cohorte japonaise incluant plus de 7 000 spondylodiscites, la mortalité hospitalière était d'environ 6 % en population générale contre 13 % en cas de cirrhose (61). Dans une série dédiée de 85 patients cirrhotiques atteints d'ostéite vertébrale, la mortalité atteignait 17,6 % à 30 jours et 36,5 % à 90 jours (62). Environ 40 % des malades nécessitent une chirurgie rachidienne dans les quatre semaines suivant le diagnostic (62). Une autre cohorte rapporte un taux d'intervention chirurgicale d'environ 70 %, avec une mortalité postopératoire de 17,2 % à 30 jours et 24,8 % à 90 jours (63). Pour les arthrites septiques, les grandes cohortes populationnelles rapportent une mortalité comprise entre 4 et 12 %, tandis que la présence d'une hépatopathie chronique (incluant la cirrhose) multiplie par 2 à 3 le risque de décès (64).

Traitement curatif

Antibiothérapie curative

Principes généraux

L'instauration la plus précoce possible d'une antibiothérapie efficace est associée à une amélioration de la survie à court terme chez les patients cirrhotiques atteints d'infection bactérienne (47), en particulier en cas d'ACLF. En cas d'ISLA compliquée de choc septique, le retard à l'administration d'une antibiothérapie appropriée augmente la mortalité hospitalière d'un facteur 1,86 par heure de retard (65).

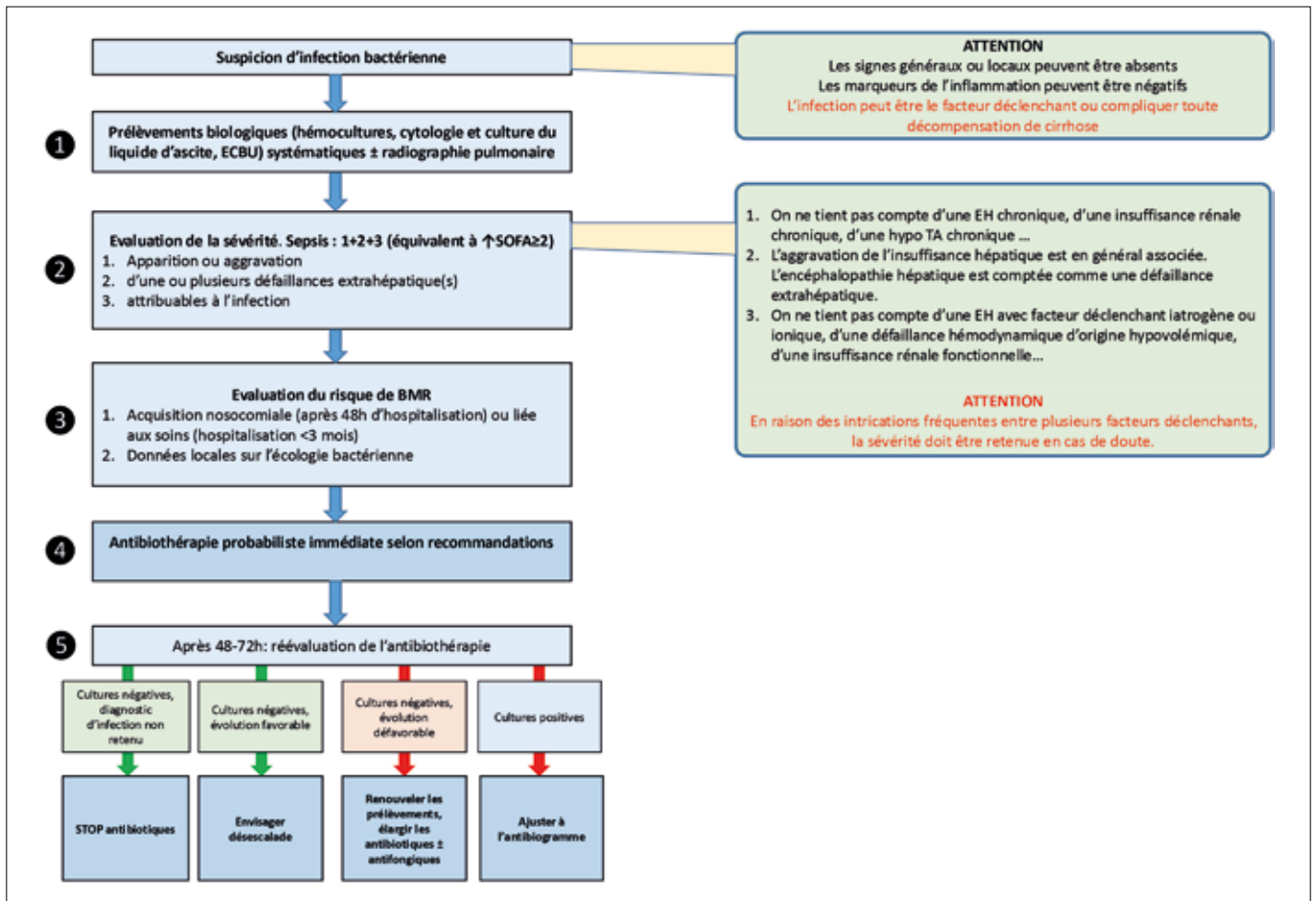
Compte tenu de la nécessité de traiter rapidement et du mauvais rendement des cultures, en particulier du liquide d'ascite, le choix de l'antibiothérapie initiale, nécessairement probabiliste, doit intégrer le site infectieux, la sévérité clinique et le risque de bactéries multirésistantes.

- **Évaluation de la gravité**

L'évaluation de la sévérité constitue la première étape de la prise en charge, car elle conditionne à la fois le pronostic à court terme et le choix de l'antibiothérapie initiale. Chez le patient cirrhotique, le sepsis selon la définition Sepsis-3 correspond à l'apparition d'une défaillance d'organe aiguë extrahépatique attribuable à la réponse de l'hôte à une infection. Les défaillances les plus fréquemment observées sont l'insuffisance rénale aiguë et l'encéphalopathie hépatique aiguë ou aggravée, souvent méconnues ou sous-estimées, alors qu'elles déterminent directement la stratégie antibiotique initiale.

En pratique, l'attribution d'une défaillance extrahépatique à une infection peut être difficile, en particulier en situation d'urgence. Ainsi, une encéphalopathie hépatique peut être iatrogène ou liée à une hyponatrémie, une défaillance hémodynamique à une hémorragie digestive, une insuffisance rénale à l'utilisation de diurétiques ou à un syndrome hématorénal, et une défaillance respiratoire à un œdème aigu pulmonaire cardiogénique. Des mécanismes intriqués sont toutefois fréquents chez le patient cirrhotique. Dans ce contexte d'incertitude diagnostique, il est recommandé de ne

Figure 1 : Suspicion d'infection bactérienne au cours de la cirrhose : démarche diagnostique et thérapeutique



Chez le patient cirrhotique, les infections bactériennes sont souvent paucisymptomatiques et peuvent se manifester uniquement par une décompensation aiguë. Le diagnostic de sepsis repose sur l'identification dynamique d'une défaillance d'organe extrahépatique attribuable à l'infection, indépendamment des anomalies chroniques préexistantes. La prise en charge repose sur des prélèvements microbiologiques systématiques, une évaluation précoce de la sévérité et du risque de bactéries multirésistantes, suivies d'une antibiothérapie probabiliste immédiate. La réévaluation à 48-72 heures est essentielle pour adapter le traitement, permettre une désescalade lorsque possible ou élargir la couverture en cas d'évolution défavorable.

pas écarter d'emblée la responsabilité d'une infection, afin d'éviter un retard à l'initiation d'une antibiothérapie adaptée. En cas de doute, il est préférable d'instaurer une antibiothérapie probabiliste élargie avec une stratégie de désescalade secondaire, plutôt que de retarder le traitement (figure 1).

• Choix de l'antibiothérapie probabiliste initiale

En cas d'infection sévère, en particulier en présence d'une ACLF, l'antibiothérapie probabiliste de première intention repose sur les bêta-lactamines, dont l'administration en perfusion prolongée ou continue doit être privilégiée, car elle est associée à de meilleurs résultats cliniques que l'administration intermittente (48). La prévalence élevée des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi chez les patients atteints de cirrhose explique le recours fréquent aux carbapénèmes. Cette stratégie expose toutefois au risque d'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, contre lesquelles les options thérapeutiques sont limitées, notamment à la colistine et à la tigécycline, toutes deux associées à une toxicité rénale importante et d'utilisation délicate chez le cirrhotique.

Le choix de l'antibiothérapie initiale doit intégrer les facteurs de risque de bactéries multirésistantes : caractère nosocomial

de l'infection, hospitalisations ou expositions antibiotiques récentes (en particulier prophylaxie par fluoroquinolones ou bêta-lactamines dans les trois mois précédents), antécédent d'infection à bactérie multirésistante dans les six mois, colonisation documentée et épidémiologie locale. Ces données sont synthétisées dans l'antibiogramme institutionnel régulièrement actualisé et peuvent être obtenues en urgence auprès du microbiologiste ou de l'infectiologue de garde.

• Réévaluation et désescalade

En cas d'infection sévère ou nosocomiale, et *a fortiori* chez les patients présentant une ACLF, une antibiothérapie probabiliste à large spectre est recommandée en première intention, reposant le plus souvent sur les carbapénèmes (47,48). Ceux-ci peuvent être associés à une couverture des cocci Gram positif résistants (glycopeptides, linézolide ou daptomycine) en cas de suspicion documentée d'entérocoque résistant à la vancomycine.

Dans certaines situations, notamment chez des patients paucisymptomatiques, le diagnostic d'infection peut n'être posé qu'à partir de la positivité d'un prélèvement systématique, en l'absence initiale d'antibiogramme. C'est le cas fréquent des bactériuries asymptomatiques. Dans ces situa-

tions, les critères de sévérité et les principes de l'antibiothérapie probabiliste initiale doivent néanmoins être appliqués sans délai (figure 1). L'absence d'antibiogramme, tout comme l'absence de signes cliniques évocateurs, ne doit en aucun cas conduire à différer l'instauration d'un traitement antibiotique.

L'antibiothérapie initiale doit être systématiquement réévaluée à 48-72 heures, à la lumière de l'évolution clinique et des résultats microbiologiques. Elle doit alors être adaptée à l'antibiogramme, y compris chez les patients en ACLF, afin de permettre une désescalade précoce lorsque celle-ci est possible (figure 1).

• Antifongique

Un traitement antifongique n'est pas indiqué en première intention chez le patient cirrhotique, mais doit être envisagé en cas d'infection sévère ou nosocomiale, en présence de facteurs de risque de candidose invasive tels qu'un choc septique ou une ACLF, un échec de l'antibiothérapie probabiliste, une hospitalisation prolongée ou en réanimation, une exposition aux antibiotiques à large spectre et la présence de dispositifs invasifs.

• Particularités pharmacocinétiques et toxicités

Les posologies initiales sont identiques à celles de la population générale. Toutefois, la pharmacocinétique des antibiotiques est fréquemment modifiée en cas de cirrhose décompensée du fait de l'hypoalbuminémie, de l'augmentation du volume de distribution et d'une insuffisance rénale souvent sous-estimée en contexte de sarcopénie. Le risque

de toxicité rénale est majeur, ce qui justifie d'éviter autant que possible le recours aux aminosides (47). En cas de recours nécessaire à des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques, le monitoring des concentrations plasmatiques est requis, sans toutefois éliminer le risque de toxicité, car les données pharmacocinétiques de la population générale ne sont pas transposables aux patients atteints de cirrhose décompensée.

Le risque de toxicité neurologique est également accru, en lien avec les altérations de la barrière hémato-encéphalique induites par l'inflammation, et peut se manifester par une encéphalopathie associée notamment à la pipéracilline-tazobactam, au méropénème, aux fluoroquinolones, au métronidazole ou au fluconazole aux posologies usuelles.

Recommandations pratiques selon le site infectieux

Les recommandations d'antibiothérapie curative pour les principaux sites d'infection sont résumées dans le tableau 2.

• Infection du liquide d'ascite

Le traitement probabiliste privilégie les céphalosporines de 3^e génération ou la pipéracilline-tazobactam en l'absence de gravité, l'écologie restant dominée par des entérobactéries sensibles dans les formes communautaires. Les carbapénèmes sont réservés aux formes nosocomiales ou compliquées de sepsis ou d'ACLF, où la probabilité d'EBLSE est élevée. L'association à une couverture anti-Gram positif résistant n'est justifiée qu'en cas de prévalence locale élevée documentée.

Tableau 2 : Recommandations pour l'antibiothérapie curative d'après (47)

	Absence de défaillance d'organe aiguë extrahépatique °			Sepsis ou ACLF	
	Communautaire	Liée aux soins	Nosocomiale	Communautaire	liée aux soins ou nosocomiale
Infection du liquide d'ascite	C3G ou pipéracilline-tazobactam	C3G ou pipéracilline-tazobactam, ou carbapénème si forte prévalence de BMR*	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	Carbapénème + glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *
Infection urinaire	ciprofloxacine ou cotrimoxazole	Ciprofloxacine ou cotrimoxazole ou fosfomycine ou nitrofurantoïne si forte prévalence de BMR*	fosfomycine ou nitrofurantoïne	C3G ou pipéracilline-tazobactam	Méropénème + teicoplanine ou vancomycine
Pneumonie	Pipéracilline-tazobactam ou C3G + macrolide, lévofloxacine ou moxifloxacine	C3G + macrolide, lévofloxacine ou moxifloxacine Ou Stratégie nosocomiale *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *	Ceftazidime ou méropénème + levofloxacine + glycopeptide ou linézolide si forte prévalence de BMR Gram+ *
Infection des tissus mous	Pipéracilline-tazobactam ou C3G + oxacilline	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *	C3G ou méropénème + oxacilline ou glycopeptide, linézolide ou daptomycine si forte prévalence de BMR Gram+ *

° toutes les conditions suivantes sont requises : absence d'insuffisance rénale aiguë, stabilité hémodynamique sans recours aux vasopresseurs, absence d'encéphalopathie hépatique aiguë ou aggravée, absence de défaillance respiratoire. Correspond à l'absence de sepsis selon les critères Sepsis-3 appliqués à la cirrhose * Antibiothérapie élargie définie par les données d'écologie bactérienne locale. CG : céphalosporines de 3^e génération ; BMR : bactérie multirésistante.

En absence de défaillance d'organe extrahépatique, le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend de l'écologie bactérienne locale pour les infections nosocomiales (sauf les infections urinaires), et pour les infections liées aux soins qui peuvent être traitées comme des infections communautaires ou des infections nosocomiales. **En cas de défaillance d'organe extrahépatique (sepsis ou ACLF)**, l'antibiothérapie probabiliste est d'emblée élargie, quel que soit le mode d'acquisition de l'infection avec une couverture aux BMR cocci gram positifs si l'écologie locale le recommande. La seule exception concerne les infections urinaires communautaires, qui peuvent être traitées par C3G ou pipéracilline-tazobactam).

Le respect de ces recommandations, en particulier la prise en compte de la sévérité de l'ISLA, est essentiel. Une étude coréenne a montré que, en l'absence de critères de gravité, la survie à trois mois était similaire (60 %) sous céphalosporines de 3^e génération ou carbapénèmes, tandis qu'une surmortalité de 15 % était observée chez les patients atteints d'ISLA sévère traités de façon inappropriée par céphalosporines (66).

- **Infection urinaire**

En l'absence de défaillance d'organe extrahépatique, les infections urinaires chez le patient cirrhotique peuvent être traitées par des antibiotiques à spectre étroit et à forte concentration urinaire, ce qui justifie l'utilisation de la fosfomycine ou de la nitrofurantoïne, y compris en contexte nosocomial non compliqué. En cas de sepsis ou d'ACLF, une antibiothérapie systémique est requise. En pratique, même dans ce contexte, une infection urinaire communautaire peut être traitée en première intention par une céphalosporine de 3^e génération ou par pipéracilline-tazobactam, sans recours systématique aux carbapénèmes, à condition qu'il n'existe pas de facteur individuel ou écologique de multirésistance. Cette approche permet d'assurer une prise en charge efficace tout en limitant la surconsommation d'antibiotiques à très large spectre et la sélection de résistances. Les carbapénèmes doivent ainsi être réservés aux situations à haut risque de bactéries multirésistantes, afin de limiter la pression de sélection.

- **Pneumonie**

Le traitement repose sur une couverture précoce des bacilles Gram négatif et des pneumocoques, avec élargissement aux germes résistants en cas d'infection liée aux soins ou nosocomiale. L'ajout d'une couverture anti-Gram positif résistant doit rester guidé par des facteurs de risque documentés, afin d'éviter une surconsommation de glycopeptides ou de linézolide.

- **Infections des tissus mous**

La couverture initiale doit intégrer systématiquement les cocci Gram positif, tout en tenant compte de la fréquence accrue de bacilles Gram négatif chez le cirrhotique, notamment en contexte nosocomial. Une bêta-lactamine active sur les entérobactéries, associée à une molécule anti-staphylococcique permet une couverture équilibrée, l'escalade vers des agents anti-Gram positif résistants devant rester guidée par l'épidémiologie locale.

Mesures associées

En cas de choc septique, la restauration hémodynamique vise une pression artérielle moyenne ≥ 60 mmHg, avec recours aux suppléances d'organe si nécessaire. L'élévation des lactates artériels constitue un marqueur pertinent d'hypoperfusion tissulaire et doit être monitorée. Le remplissage vasculaire repose sur les cristalloïdes, avec possibilité d'utiliser l'albumine 5 % selon l'état volémique et la tolérance cardiaque (67).

Les glucocorticoïdes n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie à court terme chez le patient cirrhotique en choc septique. Un essai randomisé récent n'a montré aucun effet de l'hydrocortisone sur la mortalité à 28 jours ni sur la résolution complète du choc (68).

En cas d'ISLA, l'administration d'albumine 20 % constitue une mesure indispensable, à la dose de 1,5 g/kg au diagnostic

puis 1 g/kg à J3, afin de réduire le risque d'insuffisance rénale et la mortalité (69). En revanche, l'albumine n'a pas démontré de bénéfice pour les infections bactériennes autres que l'ISLA (70) et n'est donc pas recommandée de façon systématique au cours des infections bactériennes du cirrhotique (48,71).

Traitement préventif

Mesures générales

Protection de la fonction hépatique

La prévention des infections bactériennes au cours de la cirrhose repose en premier lieu sur la protection de la fonction hépatique, qui conditionne directement la susceptibilité aux infections et le risque de décompensation aiguë. Le traitement curatif de l'étiologie de la cirrhose réduit l'incidence des infections bactériennes, comme cela a été démontré pour la cirrhose virale C dans la cohorte française CIRVIR (2). Cette stratégie doit s'accompagner de la prévention des agressions hépatiques aiguës surajoutées, en particulier l'hépatotoxicité médicamenteuse et les hépatites virales évitables, ce qui justifie la vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Prévention de la sarcopénie

La lutte contre la sarcopénie et l'optimisation du statut nutritionnel constituent un axe majeur de prévention. La sarcopénie est associée à une augmentation du risque infectieux, des décompensations et de la mortalité, tandis qu'une prise en charge nutritionnelle incluant un apport protéique suffisant et une collation nocturne est associée à une amélioration du pronostic global (72). Les carences vitaminiques et en oligo-éléments sont fréquentes. Parmi elles, la carence en vitamine D est associée à un risque accru d'infections bactériennes. Bien qu'aucun essai n'ait démontré formellement un effet préventif spécifique de la supplémentation, la correction des carences documentées est recommandée (72).

Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux doivent être optimisés. La prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons doit être strictement limitée aux indications validées et régulièrement réévaluée, leur utilisation étant associée à un sur-risque d'infections bactériennes chez le patient cirrhotique (18). Les bêta-bloquants non cardiosélectifs, en diminuant la pression portale, améliorent la motilité intestinale, réduisent la pullulation microbienne et la translocation bactérienne, et sont associés à une diminution du risque infectieux, y compris chez les patients avec ascite. Ces effets bénéfiques ont été confirmés par plusieurs études cliniques récentes, dont une de grande envergure (73).

Vaccinations

La prévention vaccinale constitue une mesure essentielle. En dehors des vaccins visant la protection hépatique, la vaccination antipneumococcique, antigrippale saisonnière et contre le SARS-CoV-2 est recommandée chez les patients atteints de cirrhose, en raison de leur risque accru de formes sévères, de mortalité directe, et de surinfections bactériennes. La Haute Autorité de Santé classe les personnes atteintes de maladies chroniques du foie parmi les adultes à risque pour lesquels ces vaccinations sont recommandées.

Perfusions d'albumine

La place de l'albumine en prévention des infections bactériennes reste discutée. L'albumine possède des propriétés antioxydantes, de piégeage de médiateurs endogènes et exogènes pro-inflammatoires, ainsi que des effets immunomodulateurs, constituant un rationnel physiopathologique en faveur d'un rôle potentiel dans la prévention des complications infectieuses (74). En clinique, l'effet protecteur de l'albumine vis-à-vis des infections bactériennes n'est pas clairement établi. L'essai ANSWER, conduit chez des patients atteints d'ascite non compliquée, a montré qu'une administration *prolongée* d'albumine réduisait l'incidence de l'ISLA et d'autres infections bactériennes, avec un bénéfice sur la survie (75). À l'inverse, dans le contexte hospitalier, l'essai ATTIRE n'a pas montré qu'une stratégie visant à maintenir l'albuminémie supérieure ou égale à 30 g/L sur une période de 14 jour réduisait l'incidence des infections, de la dysfonction rénale ou de la mortalité, mais qu'elle entraînait davantage d'événements indésirables graves, en particulier des œdèmes pulmonaires (76). En conséquence, l'utilisation de l'albumine à visée préventive des infections bactériennes ne peut être recommandée à ce jour (77), même si son bénéfice potentiel dans la prévention d'autres complications de la cirrhose reste débattu (78).

Antibioprofylaxie

En raison de leur impact pronostique, les infections bactériennes ont conduit au développement de stratégies d'antibioprofylaxie, historiquement centrées sur les fluoroquinolones, en particulier la norfloxacine, dans des situations aiguës à haut risque ou en prophylaxie prolongée. L'émergence progressive de résistances bactériennes a imposé de redéfinir précisément les indications à bénéfice démontré et de réévaluer la place des quinolones et des alternatives potentielles.

Hémorragie digestive

La méta-analyse historique de Bernard *et al.* a montré que l'antibioprofylaxie réduisait significativement l'incidence des infections bactériennes, les récurrences hémorragiques et la mortalité, conduisant à recommander une antibioprofylaxie courte (habituellement 5 à 7 jours) chez tous les patients cirrhotiques présentant une hémorragie digestive. Toutefois, cette approche systématique est discutée chez les patients les moins sévères. L'essai randomisé récent de Gupta *et al.* a montré que, chez des patients cirrhotiques Child-Pugh A stables, l'absence d'antibioprofylaxie n'était pas associée à une augmentation du risque infectieux à court terme ni à une dégradation du pronostic (79).

Prophylaxie secondaire de l'infection du liquide d'ascite

Après un premier épisode d'ISLA, le risque de récurrence et de mortalité est élevé. L'étude de Ginès *et al.* a montré que la norfloxacine réduisait le taux de récurrence d'ISLA d'environ 68 % à 20 % à un an, avec un bénéfice sur la survie (80), établissant cette stratégie comme un standard. Malgré une proportion croissante de récurrences impliquant des bactéries multirésistantes, dont plus de 70 % résistantes aux fluoroquinolones chez les patients traités (81), cette stratégie n'est toujours pas remise en question compte tenu d'un rapport bénéfice-risque jugé favorable. Cependant, une étude observationnelle américaine, ayant comparé 5 797 patients sous prophylaxie secondaire de l'ISLA (norfloxacine ou triméthoprimé-sulfaméthoxazole) à 5 584 patients ne recevant aucune prophylaxie, au sein de deux cohortes analysées séparément, a montré dans les groupes sous prophylaxie une incidence de récurrence d'ISLA dépassant 30 % à 2 ans, correspondant à un risque 1,6 à 1,8 fois plus élevé que dans les groupes sans prophylaxie secondaire (82). La rifaximine a été évaluée dans cette indication comme alternative aux antibiotiques classiques. Un essai randomisé comparatif *versus* norfloxacine, conduit en Égypte chez 262 patients, a montré une réduction du taux de récurrence d'ISLA à 6 mois sous rifaximine (83). Toutefois, l'absence de données à long terme et certaines limites méthodologiques, notamment l'absence de double aveugle, ne permettent pas de recommander son utilisation dans cette indication.

thoprimé-sulfaméthoxazole) à 5 584 patients ne recevant aucune prophylaxie, au sein de deux cohortes analysées séparément, a montré dans les groupes sous prophylaxie une incidence de récurrence d'ISLA dépassant 30 % à 2 ans, correspondant à un risque 1,6 à 1,8 fois plus élevé que dans les groupes sans prophylaxie secondaire (82). La rifaximine a été évaluée dans cette indication comme alternative aux antibiotiques classiques. Un essai randomisé comparatif *versus* norfloxacine, conduit en Égypte chez 262 patients, a montré une réduction du taux de récurrence d'ISLA à 6 mois sous rifaximine (83). Toutefois, l'absence de données à long terme et certaines limites méthodologiques, notamment l'absence de double aveugle, ne permettent pas de recommander son utilisation dans cette indication.

Prophylaxie primaire de l'infection du liquide d'ascite

La prophylaxie primaire de l'ISLA est indiquée chez les patients les plus sévères définis par une ascite pauvre en protéines (< 15 g/L) associée à une insuffisance hépatique avancée (Child-Pugh ≥ B9 et bilirubine ≥ 51 µmol/L) et soit une défaillance rénale (créatinine ≥ 106 µmol/L, urée ≥ 9 mmol/L), soit une hyponatrémie (≤ 130 mmol/L), conformément aux recommandations de l'EASL (47). La norfloxacine (400 mg/j) constitue le traitement de référence. En France, son déremboursement a conduit à proposer comme alternatives la ciprofloxacine (500 mg/j) ou le triméthoprimé-sulfaméthoxazole (800/160 mg/j). Les méta-analyses évaluant la rifaximine dans cette indication restent peu convaincantes, en raison d'importantes hétérogénéités méthodologiques : inclusion d'études observationnelles, populations non comparables, groupes contrôles variables (antibiotiques ou placebo), critères de jugement et durées de suivi hétérogènes, ainsi que le mélange, dans certaines études, de prophylaxie primaire et secondaire de l'ISLA (84,85). Un essai randomisé de très faible effectif a comparé la rifaximine à la norfloxacine sur une durée de six mois et a suggéré une efficacité comparable sur la prévention de l'ISLA (86). L'essai randomisé PROPILARIFAX (87) a évalué la rifaximine *versus* placebo chez 152 patients cirrhotiques présentant les critères de sévérité définis par l'EASL. Son critère de jugement principal était la survie à un an. La survenue d'ISLA n'a été analysée que chez 30 patients, sans différence entre rifaximine et placebo. Plus récemment, l'essai randomisé ASEPTIC, conduit chez 442 patients cirrhotiques avec ascite sans antécédent d'ISLA, a montré que le triméthoprimé-sulfaméthoxazole administré en prophylaxie primaire pendant 18 mois n'améliorait ni la survie globale, ni le risque d'hospitalisation non programmée, ni l'incidence de la première ISLA, y compris dans le sous-groupe à concentration de protéines dans l'ascite ≤ 15 g/L (88).

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de la rifaximine ni du triméthoprimé-sulfaméthoxazole en prophylaxie primaire de l'ISLA. L'utilisation d'une fluoroquinolone restreinte à la période pendant laquelle les critères de gravité définis par l'EASL sont présents pourrait être la stratégie future la plus adaptée au contexte de résistances bactériennes mais n'a pas encore été évaluée.

Antibioprofylaxie systématique chez les cirrhotiques sévères

Trois essais randomisés majeurs ont évalué l'intérêt d'une antibioprofylaxie au long cours *versus* placebo chez des

patients cirrhotiques sévères, en dehors des indications classiques.

L'essai NORFLOCIR (89) a évalué la norfloxacine chez des patients Child-Pugh C et n'a pas montré de bénéfice sur la survie à 6 mois (critère principal). Un bénéfice n'apparaissait que dans une analyse post hoc en risque compétitif tenant compte de la transplantation hépatique, et uniquement chez les patients avec protides ascitiques < 15 g/L, suggérant un effet *via* la prévention de l'ISLA.

L'essai PROPILARIFAX (87) a évalué la rifaximine *versus* placebo chez des patients sévères avec ascite répondant aux critères EASL et était négatif sur la survie à un an. Néanmoins, l'analyse per-protocole restreinte aux patients compliants a mis en évidence un signal en faveur de la rifaximine pour prévenir une décompensation.

L'essai LIVERHOPE (90) a évalué la combinaison rifaximine-simvastatine *versus* placebo chez des patients Child-Pugh B ou C, avec pour critère principal la survenue d'ACLF : aucune réduction de l'ACLF, de la survie globale, de la survie sans transplantation, ni de l'incidence des infections bactériennes n'a été observée.

Ces trois essais suggèrent que l'antibioprophylaxie au long cours, qu'elle repose sur une fluoroquinolone, le triméthoprim-sulfaméthoxazole ou la rifaximine, n'améliore ni la survie ni la prévention de l'ACLF lorsqu'elle est prescrite uniquement sur la base de la sévérité de la cirrhose, en l'absence d'indication infectieuse ciblée. Ces données soutiennent une stratégie consistant à limiter l'antibioprophylaxie aux situations à bénéfice démontré et à ne pas l'étendre à des populations définies uniquement par la sévérité de la cirrhose, dans un contexte de résistances bactériennes croissantes.

Références

1. Tian YX, Wu BY, An Q, *et al.* Global Prevalence, Temporal Trends, and Associated Mortality of Bacterial Infections in Patients with Liver Cirrhosis: A Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol.* 2025;13:918-34.
2. Nahon P, Lescat M, Layese R, *et al.* Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut.* 2017;66:330-41.
3. Piano S, Singh V, Caraceni P, *et al.* Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology.* 2019;156:1368-80 e10.
4. Cao Z, Wong F, Choudhury AK, *et al.* Global prevalence and characteristics of infections and clinical outcomes in hospitalised patients with cirrhosis: a prospective cohort study for the CLEARED Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:997-1009.
5. Piano S, Bunchorntavakul C, Marciano S, Rajender Reddy K. Infections in cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:745-57.
6. Bhattacharjee S, Mothsara C, Shafiq N, *et al.* Antimicrobial prescription patterns in tertiary care centres in India: a multicentric point prevalence survey. *EclinicalMedicine.* 2025;82:103175.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
8. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, *et al.* Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 2018;67:1870-80.
9. Pauwels A, Meunier L, Boivineau G, *et al.* Resistant bacterial infections in cirrhosis: a French observational prospective multi-centre nationwide study (RESIST study). *J Hepatol.* 2017;66:S131.
10. Garg P, Verma N, Angrup A, *et al.* Exploring the Prevalence, Predictors, and Impact of Bacterial Infections to Guide Empiric Antimicrobial Decisions in Cirrhosis (EPIC-AD). *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14:101352.
11. Vazquez C, Gomez Perdiguerro G, Ballerga EG, *et al.* Prospective surveillance reveals high rates of antimicrobial resistance in urinary tract infections among patients with cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2025;31:102135.
12. Riad AR, Hassan EA, A.S.E.D.A. R, *et al.* Multidrug-resistant bacterial infections in cirrhotic ICU patients in a tertiary care center: a post-pandemic study. *Egypt J Intern Med.* 2025;37:153.
13. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1291-8.
14. Albillos A, Martín-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:112-34.
15. Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:1027152.
16. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, *et al.* Gut Microbiota Alterations can predict Hospitalizations in Cirrhosis Independent of Diabetes Mellitus. *Sci Rep.* 2015;5:18559.
17. Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M. A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2084-91.
18. Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, *et al.* Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1177-86.
19. Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, *et al.* Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1362-70.
20. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight.* 2017;2.
21. Bajaj JS, Matin P, White MB, *et al.* Periodontal therapy favorably modulates the oral-gut-hepatic axis in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315:G824-G37.
22. Pijls KE, Koek GH, Elamin EE, de Vries H, Masclee AA, Jonkers DM. Large intestine permeability is increased in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306:G147-53.
23. Úbeda M, Lario M, Muñoz L, *et al.* Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2016;64:1049-57.
24. Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, *et al.* FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis. *J Hepatol.* 2019;71:1126-40.
25. Man SM. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:721-37.
26. Stengel S, Quickert S, Lutz P, *et al.* Peritoneal Level of CD206 Associates With Mortality and an Inflammatory Macrophage Phenotype in Patients With Decompensated Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1745-61.

27. Reichert MC, Ripoll C, Casper M, *et al.* Common NOD2 Risk Variants as Major Susceptibility Factors for Bacterial Infections in Compensated Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10:e00002.
28. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, *et al.* Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:41-8.
29. Cervoni JP, Thevenot T, Weil D, *et al.* C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56:1299-304.
30. Lin KH, Wang FL, Wu MS, *et al.* Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80:72-8.
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
32. 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, 56 e1-5.
33. Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:1426-37, 37 e1-9.
34. Weil D, Levesque E, McPhail M, *et al.* Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7:33.
35. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet.* 1999;353:139-42.
36. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology.* 1998;27:1207-12.
37. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:247-54.
38. Adebayo D, Wong F. Pathophysiology of Hepatorenal Syndrome - Acute Kidney Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:S1-S10.
39. Alotaibi A, Almaghrabi M, Ahmed O, *et al.* Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:e851-e7.
40. U LK, J D, M R, *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis: Etiology, Microbiology, and Clinical Outcomes in Cirrhosis Patients. *Cureus.* 2024;16:e76679.
41. Hung TH, Wang CY, Tsai CC, Lee HF. Short and long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore).* 2024;103:e40851.
42. Silvey S, Patel N, O'Leary JG, *et al.* Spontaneous Bacterial Peritonitis Is Associated With High Mortality, Which Interacts With Antibiotic Prophylaxis in a National Cirrhosis Cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025.
43. Fernandez J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S101-S17.
44. Cadranet JF, Denis J, Pauwels A, *et al.* Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol.* 1999;31:464-8.
45. Ye C, Kumar D, Carbonneau M, Keough A, Ma M, Tandon P. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. *Liver Int.* 2014;34:e39-44.
46. Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J.* 2003;79:408-11.
47. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406-60.
48. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79:461-91.
49. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1611-5.
50. Chen HY, Hsu YC. Afebrile Bacteremia in Adult Emergency Department Patients with Liver Cirrhosis: Clinical Characteristics and Outcomes. *Sci Rep.* 2020;10:7617.
51. Karvellas CJ, Bajaj JS, Kamath PS, *et al.* AASLD Practice Guidance on Acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2024;79:1463-502.
52. Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence.* 2016;7:309-19.
53. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, *et al.* Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ.* 1999;318:1591-4.
54. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1483-8.
55. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e10-52.
56. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Dao T, Cadranet JF. Infectious Endocarditis in Patients with Cirrhosis: Epidemiology, Characteristics and Outcome. *JSM Gastroenterology and Hepatology.* 2017;5:1077-82.
57. Allaire M, Ollivier-Hourmand I, Garioud A, Heng R, Dao T, Cadranet JD. Infectious endocarditis in the case of cirrhosis: where do we stand? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1406-10.
58. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44:3948-4042.
59. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, *et al.* 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015;61:e26-46.
60. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Cookley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 2010;375:846-55.
61. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open.* 2013;3.
62. Kim J, Kang HS, Kim JW, *et al.* Treatment outcomes in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis who have cirrhosis. *Sci Rep.* 2019;9:15223.
63. Camino-Willhuber G, Beyer RS, Hatter MJ, *et al.* Pyogenic spinal infections in patients with chronic liver disease: illustrative case and systematic review. *J Neurosurg Case Lessons.* 2022;4:CASE22222.
64. Huang YC, Ho CH, Lin YJ, *et al.* Site-specific mortality in native joint septic arthritis: a national population study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:3826-33.
65. Karvellas CJ, Abalde JG, Arabi YM, Kumar A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:747-57.
66. Kim SW, Yoon JS, Park J, *et al.* Empirical Treatment With Carbapenem vs Third-generation Cephalosporin for Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:976-86 e5.

67. Wiedermann CJ. Controversies Surrounding Albumin Use in Sepsis: Lessons from Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
68. Meersseman P, Hernandez-Tejero M, Diaz JM, *et al.* Low-Dose Hydrocortisone in Cirrhotic Patients With Septic Shock: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Trial. *Liver Int.* 2025;45:e70257.
69. 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.
70. Thevenot T, Bureau C, Oberti F, *et al.* Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol.* 2015;62:822-30.
71. Callum J, Skubas NJ, Bathla A, *et al.* Use of Intravenous Albumin: A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Chest.* 2024;166:321-38.
72. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39:3533-62.
73. Sasso R, Rockey DC. Non-selective beta-blocker use in cirrhotic patients is associated with a reduced likelihood of hospitalisation for infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:418-25.
74. Bernardi M, Angeli P, Claria J, *et al.* Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut.* 2020;69:1127-38.
75. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, *et al.* Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2018;391:2417-29.
76. China L, Freemantle N, Forrest E, *et al.* A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2021;384:808-17.
77. Caraceni P, O'Brien A, Gines P. Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2022;76:1306-17.
78. Bai Z, Mendez-Sanchez N, Romeiro FG, *et al.* Use of albumin infusion for cirrhosis-related complications: An international position statement. *JHEP Rep.* 2023;5:100785.
79. Gupta A, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Gunjan D, Saraya A. Antibiotic prophylaxis to prevent infection in patients with Child-Pugh A cirrhosis with upper gastrointestinal bleed: an open label randomised controlled trial. *Hepatol Int.* 2025;19:1162-71.
80. Gines P, Rimola A, Planas R, *et al.* Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12:716-24.
81. Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:540-6.
82. Silvey S, Patel NR, Tsai SY, *et al.* Higher rate of spontaneous bacterial peritonitis recurrence with secondary spontaneous bacterial peritonitis prophylaxis compared with no prophylaxis in 2 national cirrhosis cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2025;120:1066-1075.
83. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1450-4.
84. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:1029-36.
85. Kamal F, Khan MA, Khan Z, *et al.* Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1109-17.
86. Praharaaj DL, Premkumar M, Roy A, *et al.* Rifaximin Vs. Norfloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12:336-42.
87. Thevenot T, Elkrief L, Bureau C, *et al.* Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2025;83:1320-7.
88. O'Brien A, China L, Corless L, *et al.* Cotrimoxazole for patients with cirrhosis and ascites and no prior spontaneous bacterial peritonitis: the ASEPTIC clinical trial (Primary antibiotic prophylaxis using co-trimoxazole to prevent spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis). *Hepatology.* 2025;82:LB5006.
89. Moreau R, Elkrief L, Bureau C, *et al.* Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;155:1816-27 e9.
90. Pose E, Jimenez C, Zaccherini G, *et al.* Simvastatin and Rifaximin in Decompensated Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025;333:864-74.

5

Les cinq points forts

- Toute infection bactérienne constitue un tournant pronostique majeur dans l'évolution de la cirrhose.
- Chez le patient cirrhotique, toute dégradation clinique aiguë doit faire évoquer une infection jusqu'à preuve du contraire.
- En cas d'infection suspectée ou documentée, la survenue d'une défaillance d'organe extrahépatique définit un sepsis chez le patient cirrhotique et justifie une antibiothérapie probabiliste élargie immédiate.
- Toute hémoculture positive chez un patient cirrhotique doit être considérée comme une infection jusqu'à preuve du contraire, même en l'absence de fièvre.
- Dans des situations aiguës à haut risque ou en prophylaxie prolongée, l'antibioprophylaxie doit être adaptée à la situation clinique afin de limiter l'émergence des résistances bactériennes.