



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Déterminants de la mortalité et de la récurrence de l'infection de liquide
d'ascite dans une cohorte monocentrique de patients cirrhotiques pris en
charge dans un centre de transplantation**

Présentée et soutenue publiquement le 12 mai 2017 à 18h
au Pôle Recherche
Par Massih Ningarhari

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Caroline LOIEZ

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

RESUME

Introduction : L'infection de liquide d'ascite (ISLA) est une complication sévère de la maladie cirrhotique. Les données récentes sur l'histoire naturelle des patients sont limitées. Il existe un risque de récurrence dont les facteurs de risque et l'impact pronostique sont mal connus. L'objectif de notre étude a été d'étudier les déterminants de la mortalité et de la récurrence de l'ISLA dans le contexte des changements épidémiologiques survenus dans la dernière décennie. **Méthode :** Etude rétrospective, monocentrique analysant les patients pris en charge au CHRU de Lille entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015 ayant présenté un premier épisode d'ISLA. Ont été analysées les données cliniques, biologiques et microbiologiques et leur association avec la mortalité par modèle de Cox et la récurrence précoce par régression logistique. **Résultats :** 137 patients (hommes 78,1%, âge moyen 56 ans) ont été analysés. Ils présentaient à l'admission une dysfonction hépatique sévère (MELD 24,6) et des antécédents fréquents de complication de leur maladie hépatique. Les ISLA associées aux soins (IAS) représentaient près de la moitié des cas et leur écologie bactérienne se rapproche de celle des infections nosocomiales (IN), avec l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (14% des IAS, 23,1% des IN). L'accès à la greffe était limité au décours de l'ISLA (13,1% des patients). La majorité des décès survenaient dans le 1^e mois (survie globale à 1 mois : 54,5%) et ses facteurs prédictifs en analyse multivariée étaient l'âge, le MELD, le taux de leucocytes, la présence d'une thrombose porte ou d'un choc septique à l'admission et l'échec de la 1^e ligne antibiotique. Une récurrence survient chez un tiers des patients, fréquemment à bactérie multi-résistante (60,8%), et est associée à une mortalité à court-terme élevée (médiane de survie post-récurrence 10 jours). Le taux de neutrophiles dans l'ascite au 1^e épisode et une infection initiale à bacille à Gram négatif sont associés à sa survenue dans les 3 mois. **Conclusion :** L'ISLA marque une étape évolutive grave de la cirrhose. L'échec de la 1^e ligne antibiotique est fréquent dans un contexte d'émergence de bactéries résistantes et d'infections associées aux soins, et la récurrence est fréquente, précoce et rapidement mortelle. L'accès à la transplantation doit être accéléré et la stratégie antibiotique réévaluée.

SOMMAIRE

RESUME	2
INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODES	8
Recrutement.....	8
Définitions.....	9
Analyse statistique.....	10
RESULTATS	11
Caractéristiques cliniques initiales	11
Prise en charge initiale des patients.....	13
Ecologie bactérienne des ISLA au CHRU de Lille.....	14
Morbi-mortalité associée à l'ISLA et accès à la transplantation.....	16
Récidive de l'ISLA, impact clinique et facteurs prédictifs de survenue	19
DISCUSSION	21
BIBLIOGRAPHIE	25

INTRODUCTION

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) est une complication fréquente de la cirrhose décompensée (1). Elle concerne 10 à 15% des patients hospitalisés pour décompensation de maladie hépatique (2), et est associée à une mortalité hospitalière rapportée entre 20 et 30% (3). La mortalité à 1 an est habituellement estimée entre 30 et 50% (4) et dans ce contexte, les recommandations actuelles sont d'envisager la transplantation hépatique en cas de survenue d'une infection de liquide d'ascite (1).

Le diagnostic de cette infection est basé sur un taux de plus de 250 polynucléaires neutrophiles par millimètre-cube dans le liquide d'ascite, prélevé le plus précocement possible en raison d'un risque de décès élevé si le diagnostic n'est pas fait rapidement (3). L'identification d'une bactérie ne s'effectue qu'au mieux dans 60 à 80% des cas (5) et celle-ci se fait de manière retardée par rapport au diagnostic initial. En cas d'infection du liquide d'ascite, les recommandations sont en première intention d'utiliser une antibiothérapie probabiliste à large spectre, à visée communautaire et active sur les bacilles à Gram négatif, comme le céfotaxime, l'association amoxicilline-acide clavulanique, ou une fluoroquinolone (1). Cependant, ces recommandations émanent d'essais randomisés menés dans les années 1980 et 1990 (6-9), sur la base de données microbiologiques montrant la part prépondérante des infections communautaires à *Escherichia coli*, représentant alors près de 60% des événements (10).

Depuis les essais randomisés des années 1990, plusieurs équipes ont rapporté une modification de l'écologie bactérienne des ISLA. Dès 2002, un taux de 20% d'infections à Cocci à Gram positif a été décrit dans une cohorte espagnole (11), avec un taux dans le même centre de 44% dans un essai publié en 2012, 15% des infections étant alors causées par des entérocoques, naturellement résistants aux céphalosporines de 3^e génération (12). Cette augmentation de la prévalence des Cocci à Gram positif s'est également accompagnée de l'émergence d'espèces de bacilles à Gram négatif multi-résistants, avec une prévalence estimée entre 5 et 10% sur plusieurs séries européennes (12, 13), voire

jusqu'à 20% dans certaines cohortes italiennes (14). En France, seule une étude publiée en 2009 a décrit l'écologie des bactériascities chez le cirrhotique (présence d'une bactérie dans le liquide d'ascite prélevé sans présence de plus de 250 neutrophiles par millimètre cube), avec un taux de 8% d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et 4% d'infections à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) (15). Aucune autre donnée française n'est disponible à l'heure actuelle dans l'infection de liquide d'ascite spécifiquement.

L'émergence de ces profils de bactéries multi-résistantes (BMR) est un problème d'importance croissante en hépatologie (16). Un traitement par norfloxacine est recommandé en prophylaxie primaire de l'ISLA chez les patients ayant un taux de protéines dans l'ascite inférieur à 10-15 g/L (1), mais celui-ci augmente le risque d'infection à BMR de 2,7 fois et le risque d'infection à entérobactérie BLSE de 4 fois (12, 17).

La première question soulevée est donc celle de la pertinence de recommandations de traitement basées sur des données microbiologiques anciennes, par exemple lorsque le patient bénéficiait de cette prophylaxie primaire. A l'heure actuelle, seul un essai randomisé récent a comparé l'emploi d'une antibiothérapie visant ces bactéries résistantes à une antibiothérapie classique. Un groupe italien a ainsi comparé l'association méropénème et daptomycine à la monothérapie par ceftazidime, avec un meilleur taux de contrôle de l'infection pour l'association (86,7 vs 25%), mais sans amélioration de la survie sans transplantation (18). De plus, la proposition d'adapter l'antibiothérapie dans les centres à haut niveau de résistance ne repose que sur des avis d'experts (16, 19).

La deuxième question est celle de l'impact clinique de cette sélection de bactéries multirésistantes. Il est recommandé d'envisager la transplantation hépatique au décours d'un premier épisode d'infection de liquide d'ascite (1). Cependant, l'indication et la priorisation d'accès à la transplantation sont fondés sur des critères pronostiques ayant varié, et se basent actuellement sur une évaluation pronostique prenant en compte le score MELD (20). Des données sur l'histoire naturelle de l'ISLA actualisées à l'ère du MELD sont nécessaires

afin d'évaluer l'applicabilité de la recommandation de transplantation, et d'optimiser l'accès de ces malades à un greffon.

Enfin, la récurrence de l'infection de liquide d'ascite a été peu étudiée. Historiquement, elle est décrite chez 70% des survivants à 1 an en l'absence de prophylaxie, ce taux étant réduit à environ 20% avec la norfloxacine dans le seul essai randomisé réalisé à ce jour en 1990 (21). Cet essai avait exclu les patients ayant les hépatopathies les plus sévères. Les facteurs prédictifs de récurrence sont peu décrits (22) et l'impact clinique de la récurrence peu documenté.

Notre hypothèse est que l'histoire naturelle et la morbi-mortalité de l'infection de liquide d'ascite lors de la cirrhose ont été modifiées par l'évolution au cours des dernières années des caractéristiques cliniques, démographiques et microbiologiques et que la récurrence joue un rôle important dans la prise en charge du patient au décours du contrôle initial de son infection.

Les objectifs de cette étude ont donc été de définir les déterminants de la mortalité et de la récurrence de l'infection de liquide d'ascite dans une cohorte issue d'un centre de transplantation hépatique français et d'en décrire l'écologie bactérienne.

PATIENTS ET METHODES

Recrutement

Cette étude de cohorte rétrospective, monocentrique a inclus tous les patients atteints d'un premier épisode d'infection du liquide d'ascite pris en charge entre le 1^e janvier 2010 et le 31 décembre 2015 au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. La sélection des patients s'est effectuée grâce aux données du logiciel MOLIS du Centre de Biologie - Pathologie selon les recommandations internationales de diagnostic de l'ISLA (1) sur la base de tous les résultats de ponction d'ascite effectuées dans les services des Maladies de l'Appareil Digestif de l'Hôpital Claude Huriez, du service d'accueil des urgences médicales et chirurgicales, de l'unité d'accueil du déchocage médical et dans les services d'unité d'hospitalisation courte durée post-urgence, d'hébergement post-urgence et de médecine polyvalente post-urgence.

Les dossiers médicaux de tous ces patients ont été revus, et ont été exclues les infections de liquide d'ascite liées à une carcinose péritonéale ou survenant chez des patients ne présentant pas de cirrhose, ainsi que les infections de collections intra-abdominales. De même, les infections polymicrobiennes, les bactériascities et les empyèmes n'ont pas été analysés dans cette étude. Lorsque l'infection identifiée n'était pas le 1^e épisode d'ISLA du patient, les éléments du dossier médical correspondant à la 1^e infection étaient récupérés et le patient inclus à partir de la date de la 1^e infection, si celle-ci survenait durant la période d'inclusion. Le patient était exclu si la 1^e infection avait lieu avant la période d'inclusion.

Les données cliniques et biologiques recueillies ont été celles relatives aux caractères démographiques (âge, sexe, orientation du malade dans le système de soins), ses antécédents personnels en termes de suivi de maladie hépatique et de complications de la cirrhose, ses prises médicamenteuses avant la survenue de l'infection. Les données cliniques recueillies à l'admission ont été les constantes vitales et la survenue d'une

défaillance hémodynamique ou neurologique (encéphalopathie hépatique). Les données biologiques suivantes ont été enregistrées : numération de formule sanguine, fonction hépatique, fonction rénale, CRP et procalcitonine. Les données microbiologiques ont comporté celles de la ponction d'ascite initiale (taux de PNN, résultats de l'examen direct et de l'asciculture, antibiogramme de la bactérie identifiée), les hémocultures initiales, et les résultats de la ponction d'ascite de contrôle lorsque celle-ci était réalisée dans les 48 à 96h après la ponction initiale. Enfin, les données de morbi-mortalité ont été analysées : complications sous forme de syndrome hépato-rénal (selon la définition de l'International Ascites Club (3)), d'hémorragie digestive secondaire, de choc septique secondaire dans le cadre d'un non-contrôle de l'infection, de récurrence d'infection du liquide d'ascite, d'accès à la transplantation et de survie. Les malades transplantés ont été exclus vivants à la date de transplantation, et les malades vivants non transplantés ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Définitions

Sur le plan clinique, ont été considérées comme récente une antibiothérapie dans les 3 mois précédents l'ISLA, un contact avec un milieu de soins sous la forme d'une hospitalisation d'au moins 48h dans les 3 mois précédents l'ISLA. Les infections étaient donc classées comme infection nosocomiale (IN) en cas d'apparition de signes d'infection et de diagnostic plus de 72h après le début de l'hospitalisation, comme infection associée aux soins (IAS) en cas d'antibiothérapie ou de contact récent avec un milieu de soins et comme infection communautaire (IC) en l'absence de ces derniers, en accord avec la classification la plus utilisée à cet effet (23). L'échec de la 1^e ligne d'antibiothérapie était défini comme une décroissance des polynucléaires neutrophiles inférieure à 25% par rapport au taux initial ou à un échec clinique en l'absence de ponction d'ascite de contrôle, en accord avec les recommandations de l'EASL (1). La survenue d'une récurrence était définie par une réapparition de signes cliniques et/ou une nouvelle ascension du taux de polynucléaires neutrophiles au-

delà de 250/mm³ après le contrôle de l'infection initiale.

Sur le plan microbiologique, les bactéries étaient définies comme résistantes sur la base de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique testé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) (24). La définition de bactérie multi-résistante est basée sur une terminologie standardisée internationale (25) et est décrite comme une résistance acquise à un agent ou plus dans 3 catégories d'antibiotiques ou plus. Enfin, la résistance à la première ligne de traitement correspond à un antibiogramme montrant a posteriori une résistance à l'antibiothérapie choisie en 1^e ligne.

Analyse statistique

Les variables d'intérêt ont été décrites et comparées selon les tests statistiques paramétriques et non paramétriques usuels, au risque α de 5%. Les courbes de survie ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank avec des dates de point à 1, 3 et 12 mois. L'analyse des facteurs prédictifs de mortalité a fait appel à un modèle de Cox prenant en compte la survie à 1 mois comme critère de jugement principal. Le modèle de Cox multivarié a inclus les variables associées à la mortalité en analyse univariée avec un seuil de risque α de 10%, en excluant les variables incluses dans les scores composites afin d'éviter le risque de colinéarité.

L'analyse de la récurrence de l'infection a fait appel à un modèle de régression logistique avec une date de point à 3 mois de l'épisode initial. Nous avons exclu de cette analyse les patients décédés dans la semaine suivant le diagnostic de la première infection du liquide d'ascite.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel NCSS, version 9.0.7.

RESULTATS

Caractéristiques cliniques initiales

La cohorte est constituée de 137 patients cirrhotiques d'âge médian de 56 ans, dont la cirrhose était déjà connue chez 70,1% au moment du diagnostic de l'ISLA. La cirrhose était très majoritairement d'origine alcoolique ou mixte (88,3%), dont près de la moitié (47,9%) de patients sevrés de leur consommation d'alcool depuis plus de 6 mois.

Plusieurs éléments témoignent de la gravité de l'ISLA à l'admission. Elle survenait sur un terrain d'insuffisance hépatique sévère avec un MELD moyen à l'admission à 24,6, l'INR étant à 2,09 et la bilirubine totale à 84,6 mg/L. Ces patients avaient déjà présenté des complications de leur cirrhose, notamment sous forme d'hémorragie digestive (23,4%) ou d'ascite réfractaire (33,6%), et dans ce contexte, 21,2% des patients ont fait l'objet d'une discussion sur l'indication de transplantation hépatique lors du suivi de leur maladie hépatique, et 8,8% étaient déjà inscrits sur liste de transplantation, soit 30% des patients pour lesquels la problématique de la transplantation était posée. L'ISLA était accompagnée des critères de sévérité suivant : choc septique à l'admission chez 16,1% des malades, encéphalopathie chez 56,9% d'entre eux, présence d'une insuffisance rénale avec créatinine supérieure à 15 mg/L chez 44,5% des patients.

Il est également à noter que l'ISLA survenait dans 21,2% des cas au décours d'une hémorragie digestive survenant moins d'un mois avant l'infection, et dans 13,9% des cas dans le cadre d'une hépatite alcoolique aiguë.

32,8% de ces patients étaient référés au CHRU depuis un centre hospitalier général ou une clinique, soit au décours immédiat d'une complication précédente, soit durant l'épisode infectieux, soit au décours de cette infection.

Le reste des caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'admission

	N= 137
Caractéristiques démographiques	
Age médian, années (IC95)	56 (53-59)
Sexe masculin, n (%)	107 (78,1)
Cirrhose connue, n (%)	96 (70,1)
Antibiothérapie récente, n (%)	53 (38,7)
Contact récent avec milieu de soins, n (%)	85 (62)
Référé depuis un centre périphérique, n (%)	45 (32,8)
Prise en charge initiale en unité de déchochage, n (%)	15 (10,9)
Étiologie de la cirrhose	
Alcool, n (%)	121 (88,3)
<i>Dont patients sevrés, n (%)</i>	58 (47,9)
Métabolique, n (%)	7 (5,1)
Virale, n (%)	15 (10,9)
Autres, n (%)	9 (6,5)
Complications de la cirrhose	
Hépatite alcoolique aiguë, n (%)	19 (13,9)
Hémorragie digestive récente (<1 mois), n (%)	29 (21,2)
Hémorragie digestive ancienne, n (%)	32 (23,4)
Ascite réfractaire, n (%)	46 (33,6)
Thrombose porte, n (%)	24 (17,5)
Carcinome hépatocellulaire, n (%)	29 (21,2)
Projet de greffe en discussion, patient non listé, n (%)	29 (21,2)
Patient sur liste de transplantation, n (%)	12 (8,8)
Traitements en cours	
Bétabloquants, n (%)	58 (42,3)
Inhibiteurs de la pompe à protons, n (%)	73 (53,3)
Norfloxacine en prévention primaire, n (%)	13 (9,5)
Paramètres biologiques	
Leucocytes, Giga/L (+/-DS)	13,4 (+/-7,9)
Neutrophiles, Giga/L (+/-DS)	11,1 (+/-7,7)
Lymphocytes, Giga/L (+/-DS)	0,87 (+/-0,66)
Plaquettes, Giga/L (+/-DS)	117 (+/-66,8)
MELD à l'admission	24,6 (+/-7,5)
TP, % (+/-DS)	40,7 (+/-16,1)
INR (+/- DS)	2,09 (+/-1,16)
Bilirubine totale, mg/L (+/-DS)	84,6 (+/-83,4)
Créatinine, mg/L (+/-DS)	18,7 (+/-14,9)
Natrémie, mmol/L (IC95)	130 (129-132)
Albumine, g/L (IC95)	27 (26-28)
CRP, mg/L (+/-DS)	80,6 (+/-62,9)
Procalcitonine, µg/L (+/-DS)	6,56 (+/-9,79)
Neutrophiles dans l'ascite, n/mm ³ (+/-DS)	2662 (+/-3749)
Sévérité à l'admission	
Pression artérielle systolique	100 (+/-23)
Pression artérielle diastolique	60 (+/-15)
Pression artérielle moyenne	74 (+/-17)
Fréquence cardiaque	98 (+/-18)
Choc septique, n (%)	22 (16,1)
Encéphalopathie hépatique, n (%)	78 (56,9)
Créatinine>15 mg/L, n (%)	61 (44,5)

Les valeurs numériques sont exprimées en moyenne (+/-DS) ou en médiane (IC95)

Prise en charge initiale des patients

Cette cohorte était constituée de patients ayant reçu une antibiothérapie et/ou ayant eu un contact avec milieu de soins dans les 3 mois précédents l'infection du liquide d'ascite pour respectivement 38,7% et 62% des patients. Les infections ont donc été classées en infection communautaire (IC) dans 27% des cas, en infection nosocomiale (IN) dans 27,7% des cas et en infection associée aux soins (IAS) dans 45,3% des cas.

Les données concernant la prise en charge initiale sont présentées dans le tableau 2. Au total, 97 patients soit 70,8% recevaient une antibiothérapie probabiliste en accord avec les recommandations de l'EASL, avec une céphalosporine de 3^e génération pour 85 patients (62% des cas). Les 12 autres malades recevaient de l'amoxicilline/acide clavulanique ou une fluoroquinolone. On observe des disparités entre les 3 types d'infections puisque 89,1% des IC, 79% des IAS et 39,4% des IN étaient traitées de cette façon. A l'inverse, 18,4% des IN étaient traitées par mono-antibiothérapie à visée nosocomiale (pipéracilline/tazobactam ou plus rarement carbapénème), et 42,1% par double antibiothérapie comprenant un anti-staphylococcique ou une fluoroquinolone, le plus souvent associé à la pipéracilline/tazobactam.

Enfin, le remplissage à l'albumine était réalisé dans 89,1% des cas, la ponction d'ascite de contrôle effectuée entre H48 et H96 dans 75,1% des cas. Le taux de respect de ces recommandations était comparable entre les 3 types d'infections.

A l'issue de cette prise en charge initiale, et avant l'obtention des premiers résultats microbiologiques, l'échec de la première ligne d'antibiotique était observé pour 30,7% des patients (40,5% des IC, 29% des IAS et 23,7% des IN).

Tableau 2 – Prise en charge initiale des patients

	Infection communautaire (IC)	Infection associée aux soins (IAS)	Infection nosocomiale (IN)	Total
Nombre total	37 (27)	62 (45,3)	38 (27,7)	137
Antibiothérapie communautaire selon recommandations EASL	33 (89,1)	49 (79)	15 (39,4)	97 (70,8)
<i>Dont monothérapie C3G</i>	30 (81,1)	42 (67,7)	13 (34,2)	85 (62)
Mono-antibiothérapie nosocomiale	1 (2,7)	6 (9,7)	7 (18,4)	14 (10,2)
<i>Pipéracilline/tazobactam</i>	1 (2,7)	6 (9,7)	6 (15,8)	13 (9,5)
<i>Carbapénème</i>	0	0	1 (2,6)	1 (0,7)
Bi-antibiothérapie nosocomiale	3 (8,1)	7 (11,3)	16 (42,1)	26 (19)
<i>Avec anti-staphylococcique</i>	1 (2,7)	3 (4,8)	7 (18,4)	11 (8)
<i>Avec fluoroquinolone</i>	2 (5,4)	4 (6,5)	8 (21)	14 (10,2)
<i>Autre</i>	0	0	1 (2,6)	1 (0,7)
Remplissage à l'albumine	31 (83,8)	55 (88,7)	36 (94,7)	122 (89,1)
Ponction d'ascite de contrôle effectuée	23 (62,2)	52 (83,9)	30 (79)	104 (75,9)
Echec de la 1^e ligne	15 (40,5)	18 (29)	9 (23,7)	42 (30,7)

Ecologie bactérienne des ISLA au CHRU de Lille

Les résultats microbiologiques étaient disponibles dans les 24 premières heures pour l'examen direct et jusqu'à un délai de 5 jours pour les résultats de la mise en culture bactérienne des flacons d'ascite et d'hémocultures. Ils sont détaillés dans le tableau 3. Au total, une bactérie responsable était identifiée dans 65,7% des cas dans l'ascite, associé à une bactériémie dans 23,3% des cas. L'examen direct était positif dans 17,5% des ISLA. Ces taux sont comparables entre les 3 types d'infection.

La répartition entre bacilles à Gram négatif (BGN) et Cocci à Gram positif (CGP) était comparable entre les 3 types d'infections. Les BGN représentaient 60% des ISLA et les CGP 36,7%. Cependant, la distribution entre les différentes espèces bactériennes et les profils de résistance variaient. Parmi les BGN, on observait une proportion croissante d'entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargie (BLSE), passant de 0 pour les IC à 14% pour les IAS et atteignant 21,3% pour les IN. Ainsi, près d'un quart des infections à BGN étaient des infections à entérobactérie BLSE.

Pour les CGP, on observait également une proportion d'entérocoques variant de 4,8% pour les IC, à 7% pour les IAS et 15,4% pour les IN. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline étaient rares (2 cas).

A noter qu'en termes de résistance croisée, lorsque la bactérie était résistante aux C3G, elle l'était aux fluoroquinolones dans 57,4% des cas. En considérant les profils de résistance toutes bactéries confondues, près d'une infection sur cinq était une infection à bactérie multi-résistante, avec de fréquentes résistances aux quinolones et aux céphalosporines de 3^e génération, notamment pour les IAS (respectivement 27,9 et 23,3%) et les IN (respectivement 30,7 et 38,4%). Enfin, il n'y avait pas de résistance à l'antibiothérapie de première intention dans les infections communautaires, alors que celle-ci s'observait chez près de 20% des IAS et IN.

Tableau 3 – Données microbiologiques

	Infection communautaire	Infection associée aux soins	Infection nosocomiale	Total
Nombre (%total)	37 (27)	62 (45,3)	38 (27,7)	137
Bactériémie (%total)	9 (24,3)	12 (19,4)	11 (28,9)	32 (23,3)
Examen direct positif ascite (%total)	7 (18,9)	10 (16,1)	7 (18,4)	24 (17,5)
Bactérie identifiée, n (%total)	21 (56,8)	43 (69,4)	26 (68,4)	90 (65,7)
Bacilles à Gram négatif, n (%)	12 (57,1)	26 (60,5)	16 (61,5)	54 (60)
<i>Escherichia coli</i>	11 (52,4)	22 (51,2)	10 (38,4)	43 (47,8)
Dont BLSE	0	4 (9,3)	3 (11,5)	7 (7,8)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (4,8)	3 (7)	3 (11,5)	7 (7,8)
Dont BLSE	0	1 (2,3)	2 (7,7)	3 (3,3)
<i>Enterobacter spp</i>	0	1 (2,3)	2 (7,7)	3 (3,3)
Dont BLSE	0	1 (2,3)	1 (3,8)	2 (2,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1 (3,8)	1 (1,1)
Total BLSE, n (%)	0	6 (14)	6 (23,1)	12 (13,3)
BGN résistants à l'amoxicilline	4 (33,3)	13 (50)	11 (68,6)	28 (51,8)
BGN résistants à l'amoxicilline/ac. clavulanique	3 (25)	10 (38,5)	9 (56,3)	22 (40,7)
BGN résistants à pipéracilline/tazobactam	0	5 (19,2)	3 (18,7)	8 (14,8)
Cocci à Gram positif, n (%)	8 (38,1)	15 (34,9)	12 (46,2)	33 (36,7)
<i>Streptococcus spp</i>	6 (28,6)	11 (25,6)	3 (11,5)	20 (22,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4,8)	1 (2,3)	3 (11,5)	5 (5,6)
Dont SARM	0	1 (2,3)	1 (3,8)	2 (2,2)
<i>Enterococcus spp</i>	1 (4,8)	3 (7)	4 (15,4)	8 (8,9)
Dont faecium	0	2 (4,7)	2 (7,7)	4 (4,4)
Dont faecalis	1 (4,8)	1 (2,3)	2 (7,7)	4 (4,4)
Résistants à l'amoxicilline ou oxacilline	0	3 (20)	3 (33,3)	6 (18,2)
Autres, n (%)	1 (4,8)	2 (4,7)	0	3 (3,3)
Levures	0	1 (2,3)	0	1 (1,1)
<i>Clostridium perfringens</i>	0	1 (2,3)	0	1 (1,1)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1 (4,8)	0	0	1 (1,1)
Total				
Bactérie multi-résistante, n (%)	0	9 (20,1)	8 (30,1)	17 (18,9)
Résistance aux fluoroquinolones, n (%)	2 (9,5)	12 (27,9)	8 (30,7)	22 (24,4)
Résistance aux C3G, n (%)	1 (4,8)	10 (23,3)	10 (38,4)	21 (23,3)
Résistance à la 1 ^e ligne, n (%)	0	9 (20,1)	5 (19,2)	14 (15,5)
Echec de la 1^e ligne, n (%)	15 (40,5)	18 (29)	9 (23,7)	42 (30,7)

La proportion pour chaque espèce est exprimée en pourcentage des prélèvements avec bactéries identifiées.

Morbi-mortalité associée à l'ISLA et accès à la transplantation

Devant ces profils de résistance bactérienne et ces taux d'échec de l'antibiothérapie de première ligne, nous avons cherché à évaluer le pronostic des patients de notre cohorte. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

22 patients sont décédés avant la fin de la 1^e semaine de prise en charge, soit 15,3%. 30 ISLA se sont compliquées d'hémorragie digestive, soit 21,9% des patients, et 21 ISLA se sont compliquées de syndrome hépatorénal, soit 15,3% des patients. La mortalité hospitalière a été de 47,4%.

Seuls 13,1% des malades accédaient à la transplantation au décours de l'ISLA avec un délai moyen d'accès de 132 jours. Seuls deux tiers des patients listés, et un tiers des patients pour lesquels la transplantation a été discutée à un moment de leur suivi (avant, pendant ou après l'ISLA) ont été greffés.

La figure 1 représente la survie globale des patients au décours de leur épisode d'ISLA, en rappelant qu'il s'agissait du premier épisode pour l'ensemble des patients. La survie était de 54,5% à 1 mois, 39% à 3 mois et 32% à 1 an. La plupart des décès survenait dans le 1^e mois suivant l'infection (médiane de survie 37 jours) et nous avons donc recherché les facteurs prédictifs de mortalité à 1 mois (tableau 4).

En analyse univariée, étaient prédictifs de mortalité à 1 mois l'âge, la thrombose porte, le taux de leucocytes et de neutrophiles, le MELD à l'admission (tout comme le TP, l'INR, la bilirubine totale et la créatinine), la CRP, la présence d'un choc septique ou d'une encéphalopathie à l'admission, et enfin l'échec de la 1^e ligne à 48h. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de mortalité de manière indépendante était l'âge (HR 1,04, IC95 1,01-1,07), la présence d'une thrombose porte (HR 1,99, IC95 1,03-3,87), le taux de leucocytes (HR 1,06, IC95 1,03-1,09), le MELD à l'admission (HR 1,05, IC95 1,01-1,1), la présence d'un choc septique à l'admission (HR 4,49, IC95 2,11-9,52) et l'échec de la 1^e ligne (HR 1,98, IC95 1,05-3,74). Il existe une tendance non significative pour la CRP (HR 1,003, p=0,08).

Tableau 4 – Morbi-mortalité associée à l’infection de liquide d’ascite

	N=137
Complications	
Echec du traitement de 1e ligne	42 (30,7)
Décès précoce avant J7	21 (15,3)
Syndrome hépato-rénal	21 (15,3)
Hémorragie digestive	30 (21,9)
Mortalité hospitalière	65 (47,4)
Accès à la transplantation	
Total	18 (13,1)
Parmi les malades listés, n (%)	8/12 (66,7)
Parmi les malades en projet, n (%)	10/29 (34,4)
Dans les 30 jours, n	3
Dans les 90 jours, n	9
Dans l’année, n	16
Délai d’accès en jours, moyenne (+/-DS)	132 (+/-123)
Survie globale	
J30	54,5 (+/-4,3)
J90	39 (+/- 4,2)
J360	32 (+/-4)
Médiane de survie, jours (IC95)	37 (22-57)

Figure 1 – Survie globale des patients atteints d’ISLA

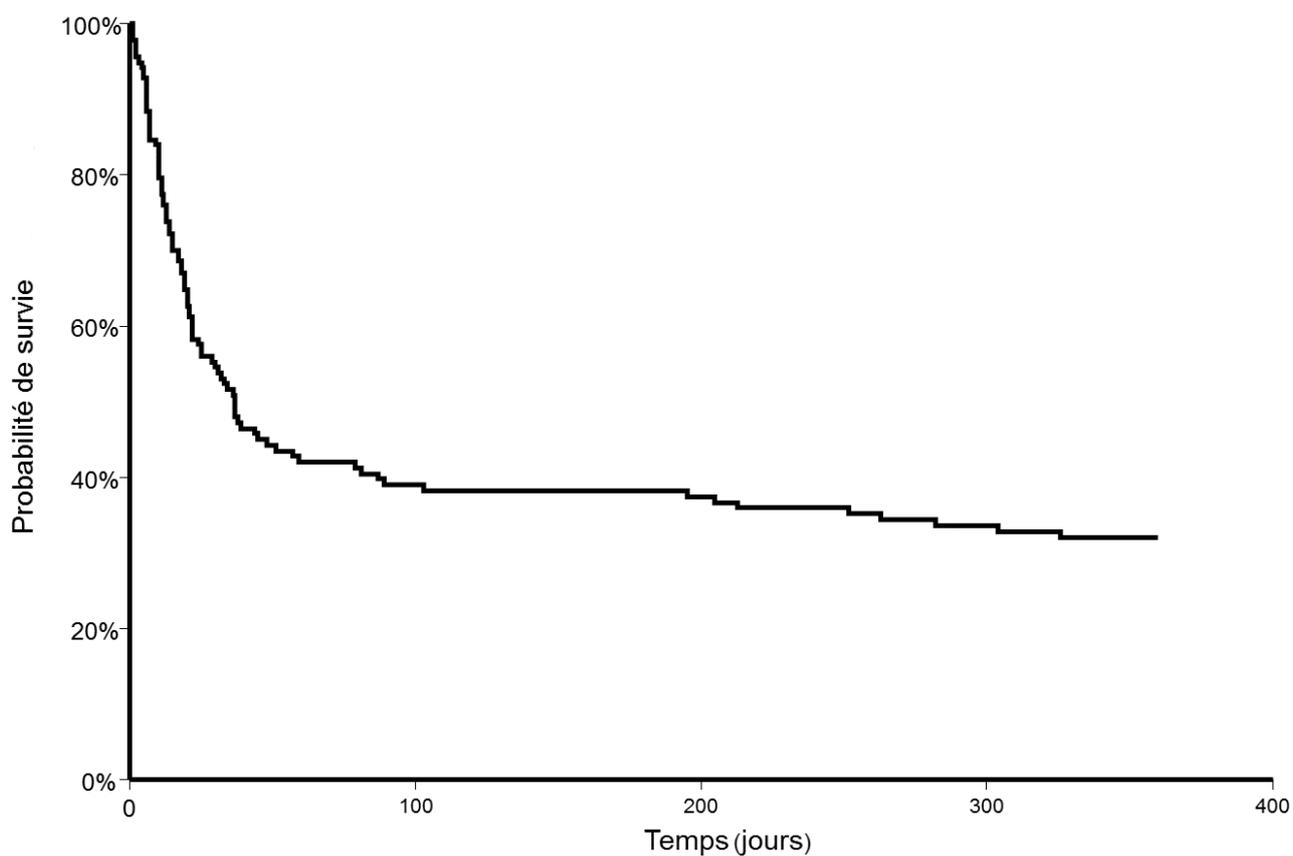


Tableau 5 – Facteurs prédictifs de mortalité à 1 mois de l'infection de liquide d'ascite

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC95)	P	HR (IC95)	P
Sexe féminin	1,44 (0,81-2,54)	0,21		
Age	1,049 (1,023-1,075)	0,0002	1,04 (1,01-1,07)	0,006
Type Infection (Réf IC, pour IAS)	0,62 (0,34-1,13)	0,12		
Type Infection (Réf IC, pour IN)	0,85 (0,44-1,62)	0,61		
Bétabloquants	0,761 (0,453-1,277)	0,3		
Inhibiteurs de pompe à protons	0,935 (0,566-1,546)	0,79		
Ascite réfractaire	0,862 (0,505-1,471)	0,59		
Carcinome hépatocellulaire	1,499 (0,847-2,653)	0,16		
Thrombose porte	1,91 (1,065-3,424)	0,03	1,99 (1,03- 3,87)	0,04
Leucocytes*	1,06 (1,034-1,086)	<0,0001	1,06 (1,03-1,09)	<0,0001
Neutrophiles*	1,07 (1,043-1,1)	<0,0001	-	
Lymphocytes*	1,022 (0,638-1,637)	0,93		
Plaquettes*	1,002 (0,998-1,006)	0,42		
MELD à l'admission	1,08 (1,04-1,12)	<0,0001	1,05 (1,01-1,1)	0,01
TP	0,976 (0,959-0,993)	0,006	-	
INR	1,23 (1,04-1,42)	0,01	-	
Bilirubine totale	1,003 (1,0002-1,006)	0,037	-	
Créatinine	1,036 (1,021-1,051)	<0,0001	-	
Natrémie	0,986 (0,945-1,028)	0,5		
Albumine	0,956 (0,909-1,006)	0,08	1,015 (0,961-1,072)	0,59
CRP	1,005 (1,002-1,009)	0,004	1,003 (0,999-1,007)	0,08
Procalcitonine	1 (0,97-1,03)	0,99		
Neutrophiles dans l'ascite	1 (0,999-1)	0,76		
Choc septique admission	5,02 (2,9-8,7)	<0,0001	4,49 (2,11-9,52)	<0,0001
Pression artérielle moyenne	0,969 (0,951-0,986)	0,0006	-	
Fréquence cardiaque	1,009 (0,993-1,025)	0,25		
Encéphalopathie à l'admission	3,16 (1,76-5,67)	<0,0001	1,51 (0,73-3,12)	0,26
Bactériémie	0,93 (0,5-1,71)	0,81		
Asciculture positive	1,007 (0,59-1,71)	0,98		
Type bactérie (Réf BGN, pour CGP)	0,73 (0,37-1,43)	0,36		
Echec 1^o ligne	3,29 (1,98-5,45)	<0,0001	1,98 (1,05-3,74)	0,035

* testé en Giga/L

Récidive de l'ISLA, impact clinique et facteurs prédictifs de survenue

Nous avons enfin cherché à analyser la survenue d'une récidive de l'ISLA. Nous avons considéré comme cliniquement significatif un délai de survenue inférieur à 3 mois. Etaient analysés les patients vivants après la 1^e semaine, pour ne prendre en compte que les patients dont l'infection initiale a été contrôlée.

115 patients étaient vivants à J7, et chez ceux-ci, 34 récidives d'infections de liquide d'ascite sont survenues dans les 3 mois, dont près de deux tiers durant la même hospitalisation, avec un délai médian avant récidive de 19 jours. Une bactérie a été isolée dans 67,6% des cas (n=23), multi-résistante dans 60,8% des cas (n=14) avec bactérie isolée (tableau 5).

En termes d'impact clinique, la survie médiane à partir de la récidive était de 10 jours, et la survenue d'une récidive était significativement associée avec une diminution de la survie, passant de 50,4% en l'absence de récidive, à 21,8% en cas de récidive (p=0,01) (figure 2).

Etant donné cette association statistique, nous avons recherché les facteurs associés à la survenue d'une récidive dans les 3 mois suivant le 1^e épisode (tableau 6). En analyse univariée puis multivariée, le taux de neutrophiles élevés dans l'ascite de la 1^e infection était associé à une augmentation du risque de récidive dans les 3 mois (OR 1,14, IC95 1,02-1,27), alors qu'une 1^e infection à CGP plutôt qu'à BGN (OR 0,25 IC95 0,08-0,82) était associée à un risque plus faible. A noter que la présence d'une résistance de la bactérie isolée lors du 1^e épisode aux quinolones n'était pas associée à la survenue d'une récidive.

Tableau 6 – Survenue d'une récidive dans les 3 premiers mois

Vivants à J7	N=115
Patients avec récidive avant J90, n (%)	34 (29,3)
Récidive lors de la même hospitalisation, n (% des récidives)	22 (64,7)
Délai médian avant récidive, jours (IC95)	19 (10-48)
Bactérie identifiée lors de la récidive, n (% des récidives)	23 (67,6)
	<i>Dont BMR, n</i>
	14
Survie médiane post-récidive, jours (IC95)	10 (5-17)

Figure 2 – Survie globale à 3 mois en fonction de la survenue d'une récurrence

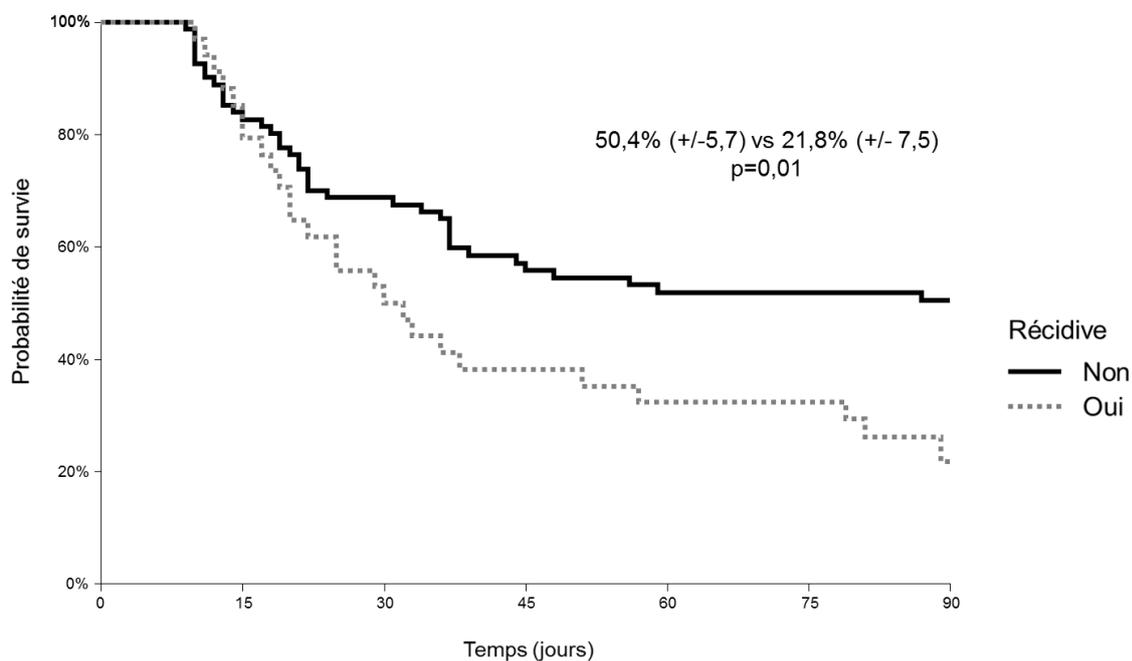


Tableau 7 – Facteurs associés à la survenue d'une récurrence dans les 3 premiers mois

Facteurs prédictifs de récurrence à 3 mois	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC95)	p	OR (IC95)	p
Sexe féminin	0,41 (0,13-1,3)	0,13		
Age	1 (0,96-1,04)	0,99		
Bétabloquants	1,55 (0,69-3,48)	0,28		
Inhibiteurs de pompe à protons	1,33 (0,59-2,98)	0,49		
Ascite réfractaire	1,49 (0,66-3,38)	0,33		
Carcinome hépatocellulaire	1,25 (0,48-3,27)	0,65		
Thrombose porte	1,12 (0,39-3,24)	0,83		
Leucocytes	1 (0,96-1,06)	0,83		
Neutrophiles	0,996 (0,939-1,056)	0,89		
Lymphocytes	0,98 (0,5-1,91)	0,96		
Plaquettes	0,996 (0,989-1,003)	0,28		
MELD	1,039 (0,981-1,1)	0,19		
Créatinine	1,01 (0,99-1,04)	0,29		
Natrémie	0,98 (0,92-1,04)	0,5		
Albumine	0,98 (0,91-1,06)	0,7		
Neutrophiles initiaux dans l'ascite*	1,13 (1,02-1,26)	0,02	1,14 (1,02-1,27)	0,02
Type Infection (Réf IC, pour IAS)	2,2 (0,77-6,28)	0,14		
Type Infection (Réf IC, pour IN)	1,87 (0,57-6,15)	0,3		
Type bactérie (Réf BGN, pour CGP)	0,28 (0,09-0,87)	0,028	0,25 (0,08-0,82)	0,02
Absence de bactérie (Réf BGN)	0,44 (0,18-1,11)	0,08	0,45 (0,17-1,15)	0,1
Bactérie initiale multi-résistante	2,61 (0,74-9,16)	0,13		
Bactérie initiale résistante aux C3G	1,84 (0,58-5,79)	0,3		
Bactérie initiale résistante aux fluoroquinolones	1,75 (0,57-5,4)	0,33		

* testé en Giga/L

DISCUSSION

Notre étude confirme la gravité de l'infection de liquide d'ascite chez le patient cirrhotique décompensé. Le taux de mortalité à 1 mois dans notre étude est nettement supérieur aux données même les plus récentes où la mortalité à 1 mois était calculée entre 14 et 34% (13, 18, 26-30). Les facteurs prédictifs de mortalité que nous retrouvons expliquent en partie ce taux élevé. Le premier élément à considérer est le score MELD à l'admission particulièrement élevé à 24,6 en comparaison à ces mêmes études où il oscillait entre 19 et 22. Néanmoins, la sévérité des malades à l'admission est en accord avec le caractère tertiaire de notre établissement, et elle nous permet également d'étudier des patients avec un score MELD proche de celui permettant habituellement l'accès à un greffon en France (31). Le deuxième élément important est le taux d'échec du traitement de première ligne également élevé, notamment dans le sous-groupe des infections communautaires. Ceci pourrait être expliqué par un retard de prise en charge entre l'apparition de signes au domicile et l'instauration d'une antibiothérapie, notamment chez des patients dont le diagnostic de cirrhose n'est pas établi. Alors que le retard à l'instauration de l'antibiothérapie dans le sepsis sévère est déjà connu comme associé à l'échec du contrôle de l'infection (32), une étude analogue a suggéré que le retard à la réalisation d'une ponction d'ascite diagnostique était associé à un plus mauvais contrôle de l'infection et une mortalité plus élevée (28).

Notre cohorte met également en évidence le problème des infections associées aux soins (IAS). Celles-ci constituent le contingent le plus élevé des infections recensées, touchant près de la moitié des patients. Plusieurs groupes ont déjà montré l'augmentation de ce type d'infection chez les patients cirrhotiques, avec des prévalences entre 25 et 40% (13, 27). Ceci est expliqué par le taux important de patient ayant une cirrhose déjà connue, suivie, ayant déjà présenté des complications antérieures et, à ce titre, de plus en plus exposés aux hospitalisations et aux milieux de soins. Cette situation peut accompagner l'amélioration

globale de la prise en charge des patients cirrhotiques décompensés mais pose question. Alors que les infections communautaires et nosocomiales sont bien identifiées et ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés et de recommandations de prise en charge, la stratégie thérapeutique à adopter vis-à-vis de ces IAS reste un sujet de débat. Nos données montrent une écologie bactérienne se rapprochant de celle des infections nosocomiales, avec près de 20% d'infections à BMR, 14% d'infections à entérobactérie BLSE, 23% de résistance aux céphalosporines de 3^e génération. Notre étude rétrospective ne permet pas de répondre de manière formelle sur la stratégie à adopter, car le biais d'allocation inhérent à ce type d'étude a probablement réduit l'impact du type d'infection sur la mortalité, mais elle plaide pour la mise en place d'essais cliniques sur cette population désormais majoritaire.

Cette cohorte suggère 2 facteurs modifiables pour réduire la mortalité. Le premier est l'amélioration du taux de contrôle par la première ligne antibiotique. Concernant les infections communautaires, le haut niveau d'échec en première ligne contraste avec le faible taux de résistance aux céphalosporines, traitement préférentiel dans cette situation. Le taux d'échec pourrait ici refléter un retard à la prise en charge, et seule l'amélioration de l'identification des malades et de la prise en charge diagnostique précoce pourrait contribuer à améliorer le contrôle de l'infection. Concernant les infections associées aux soins et nosocomiales, à l'inverse, le taux de contrôle meilleur en première ligne pourrait être lié au recours plus important aux associations d'antibiotiques à visée nosocomiale en première intention. Pour les infections nosocomiales, un avis d'expert publié en 2016 suggère l'emploi d'une association pipéracilline/tazobactam ou carbapénème avec un anti-staphylococcique, le choix du premier dépendant de la prévalence locale d'entérobactéries BLSE (19). Un taux de plus de 20% comme dans notre centre justifierait théoriquement pour une association systématique carbapénème et anti-staphylococcique mais fait craindre l'émergence de nouvelles souches résistantes comme les entérobactéries productrices de carbapénémases. Enfin, concernant les infections associées aux soins, l'association de céphalosporines et d'un

autre agent antibactérien comme l'amoxicilline a été proposée (15), mais le taux élevé de résistance croisée ne plaide pas en faveur de cette hypothèse. Nos données suggèrent que ces infections associées aux soins devraient être traitées comme des infections nosocomiales, afin de réduire le taux d'échec de première ligne.

Le 2^e axe d'amélioration de la survie pourrait être une amélioration de l'accès à la transplantation. Notre cohorte se distingue par un taux élevé de malades sevrés de leur consommation alcoolique, un âge jeune, un taux élevé d'ascite réfractaire, mais un taux d'accès à la transplantation limité, en dénombrant notamment plusieurs sorties de liste pour sepsis non contrôlé. L'élément intéressant est que la mortalité à 3 mois pour les survivants à la première semaine est nettement inférieure aux malades à MELD équivalent non infectés, habituellement estimée entre 15 et 20% (20). Cette donnée suggère que l'infection constitue un stade pronostique *per se* lors de l'histoire naturelle de la cirrhose, et est appuyée par les résultats d'une étude rétrospective récente, où la survenue d'une infection bactérienne était un facteur pronostique de mortalité à moyen terme indépendamment du score MELD chez des patients cirrhotiques décompensés (33). Des résultats similaires étaient reportés dans une cohorte prospective de patients atteinte de cirrhose virale compensée (34). Actuellement, l'antécédent d'infection de liquide d'ascite ne constitue pas un critère de priorisation d'accès à un greffon, mais l'échec du MELD à prédire la mortalité chez certains patients est un problème régulièrement soulevé, et il paraît nécessaire de confirmer dans d'autres études l'impact pronostique indépendant de la survenue d'une ISLA, par exemple chez les patients atteints d'ascite réfractaire pour lesquels l'accès à un greffon est parfois limité en raison d'un MELD bas.

Enfin, notre cohorte apporte des données nouvelles concernant la récurrence d'infection de liquide d'ascite. Elle concerne près d'un tiers des malades, et elle survient dans 2/3 des cas durant la même hospitalisation. Elle est associée à un pronostic sombre dans cette

population, avec un décès rapide. Les facteurs associés à cette récurrence dans notre étude n'ont jamais été décrits précédemment. Un taux élevé de neutrophiles lors du premier épisode pourrait être le reflet d'une charge bactérienne initiale plus importante. L'association avec une infection à BGN pourrait quant à elle refléter un risque de récurrence en cas d'entérobactérie multi-résistante. La question principale soulevée est donc celle de la meilleure stratégie préventive. Etant donné que près des deux tiers des récurrences se font à bactéries multi-résistantes, la place de la prophylaxie secondaire par norfloxacine actuellement recommandée doit être réévaluée, en particulier chez les malades les plus sévères et les plus à risque de récurrence.

Notre étude comporte certaines limites. Sa nature rétrospective favorise la présence de facteurs de confusion qui n'auraient pas été pris en compte. Elle ne permet pas non plus d'évaluer la meilleure stratégie antibiotique dans les différents types d'infection, mais constitue un rationnel à la mise en place d'études randomisées dédiées. La gravité particulière des patients décrits dépasse celle des cohortes précédemment publiées, et surévalue possiblement la mortalité, du fait du caractère tertiaire de notre établissement. Enfin, la taille de l'échantillon limite les analyses de sous-groupe.

En conclusion, notre étude portant sur une cohorte représentative du recrutement d'un centre de transplantation montre la gravité particulière de l'infection de liquide d'ascite et de la survenue d'une récurrence. Elle plaide pour une optimisation de la stratégie antibiotique de première ligne, en proposant un traitement par une association antibiotique à visée nosocomiale des ISLA associées aux soins, et pour la réalisation d'une transplantation hépatique précoce en l'absence de contre-indication, en priorisant les patients au-delà du score MELD en fonction de leur risque de récurrence. Ces nouvelles stratégies devront être évaluées dans des essais prospectifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
2. Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thevenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2007;45(5):1275-81.
3. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54(5):718-25.
4. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001;120(3):726-48.
5. Siersema PD, de Marie S, van Zeijl JH, Bac DJ, Wilson JH. Blood culture bottles are superior to lysis-centrifugation tubes for bacteriological diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol.* 1992;30(3):667-9.
6. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, et al. Cefotaxime Is More Effective Than Is Ampicillin-Tobramycin in Cirrhotics with Severe Infections. *Hepatology.* 1985;5(3):457-62.
7. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two Different Dosages of Cefotaxime in the Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Hepatology.* 1995;21:674-9.
8. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1996;111:1011-7.
9. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2000;32:596-602.
10. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriavidis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1991;100:1737-42.
11. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35(1):140-8.
12. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551-61.
13. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2012;56(4):825-32.
14. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(11):979-85.
15. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):847-51.

16. Fernandez J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016;65(5):1043-54.
17. 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(11):1291-8.
18. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016;63(4):1299-309.
19. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-24.
20. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
21. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin Prevents Spontaneous Bacterial Peritonitis Recurrence in Cirrhosis: Results of a Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Hepatology*. 1990;12:716-24.
22. Tito L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodes J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology*. 1988;8(1):27-31.
23. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragao I, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014;12:40.
24. http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page_id/90.html
25. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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(3):268-81.
26. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90 e1.
27. Tandon P, Kumar D, Seo YS, Chang HJ, Chaulk J, Carbonneau M, et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1473-9.
28. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1436-42.
29. Karvellas CJ, Abraldes 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(8):747-57.
30. Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, et al. Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One*. 2014;9(1):e86884.
31. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>

32. Kumar A. Antimicrobial delay and outcome in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(12):e802.
33. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(4):588-96.
34. Nahon P, Lescat M, Layese R, Bourcier V, Talmat N, Allam S, et al. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut.* 2017;66(2):330-41.

AUTEUR : Nom : NINGARHARI

Prénom : Massih

Date de Soutenance : 12 Mai 2017

Titre de la Thèse : Déterminants de la mortalité et de la récurrence de l'infection de liquide d'ascite dans une cohorte monocentrique de patients cirrhotiques pris en charge dans un centre de transplantation

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Hépatologie*

DES + spécialité : *Gastro-entérologie et hépatologie*

Mots-clés : Infection de liquide d'ascite/Cirrhose/Transplantation hépatique/Résistance bactérienne

Résumé : Introduction : L'infection de liquide d'ascite (ISLA) est une complication sévère de la maladie cirrhotique. Les données récentes sur l'histoire naturelle des patients sont limitées. Il existe un risque de récurrence dont les facteurs de risque et l'impact pronostique sont mal connus. L'objectif de notre étude a été d'étudier les déterminants de la mortalité et de la récurrence de l'ISLA dans le contexte des changements épidémiologiques survenus dans la dernière décennie. **Méthode :** Etude rétrospective, monocentrique analysant les patients pris en charge au CHRU de Lille entre le 01/01/2010 et le 31/12/2015 ayant présenté un premier épisode d'ISLA. Ont été analysées les données cliniques, biologiques et microbiologiques et leur association avec la mortalité par modèle de Cox et la récurrence précoce par régression logistique. **Résultats :** 137 patients (hommes 78,1%, âge moyen 56 ans) ont été analysés. Ils présentaient à l'admission une dysfonction hépatique sévère (MELD 24,6) et des antécédents fréquents de complication de leur maladie hépatique. Les ISLA associées aux soins (IAS) représentaient près de la moitié des cas et leur écologie bactérienne se rapproche de celle des infections nosocomiales (IN), avec l'émergence d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (14% des IAS, 23,1% des IN). L'accès à la greffe était limité au décours de l'ISLA (13,1% des patients). La majorité des décès survenaient dans le 1^e mois (survie globale à 1 mois : 54,5%) et ses facteurs prédictifs en analyse multivariée étaient l'âge, le MELD, le taux de leucocytes, la présence d'une thrombose porte ou d'un choc septique à l'admission et l'échec de la 1^e ligne antibiotique. Une récurrence survient chez un tiers des patients, fréquemment à bactérie multi-résistante (60,8%), et est associée à une mortalité à court-terme élevée (médiane de survie post-récurrence 10 jours). Le taux de neutrophiles dans l'ascite au 1^e épisode et une infection initiale à bacille à Gram négatif sont associés à sa survenue dans les 3 mois. **Conclusion :** L'ISLA marque une étape évolutive grave de la cirrhose. L'échec de la 1^e ligne antibiotique est fréquent dans un contexte d'émergence de bactéries résistantes et d'infections associées aux soins, et la récurrence est fréquente, précoce et rapidement mortelle. L'accès à la transplantation doit être accéléré et la stratégie antibiotique réévaluée.

Composition du Jury :

Président : Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs : Professeur Sébastien DHARANCY, Professeur Alexandre LOUVET, Docteur Valérie CANVA, Docteur Caroline LOIEZ, Docteur Guillaume LASSAILLY