

ACLF

Journées Multidisciplinaires d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique

2 décembre 2021



Dr F LEBOSSE / C. GUICHON

Service d'hépatologie / Anesthésie et Réanimation
Hôpital Croix Rousse –



ACLF et infections

❖ **Epidémiologie**

❖ **Physiopathologie**

❖ **Infection comme facteur déclenchant d'ACLF**

❖ **Infection secondaire dans le contexte d'ACLF**

❖ **En pratique**

Épidémiologie

❖ Augmentation du risque d'infection bactérienne chez les patients cirrhotiques

- **RR 2,6 d'infection bactérienne** en comparaison à la population générale

Foreman et al. Chest 2003

Épidémiologie

❖ Infection bactérienne : tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la cirrhose compensée

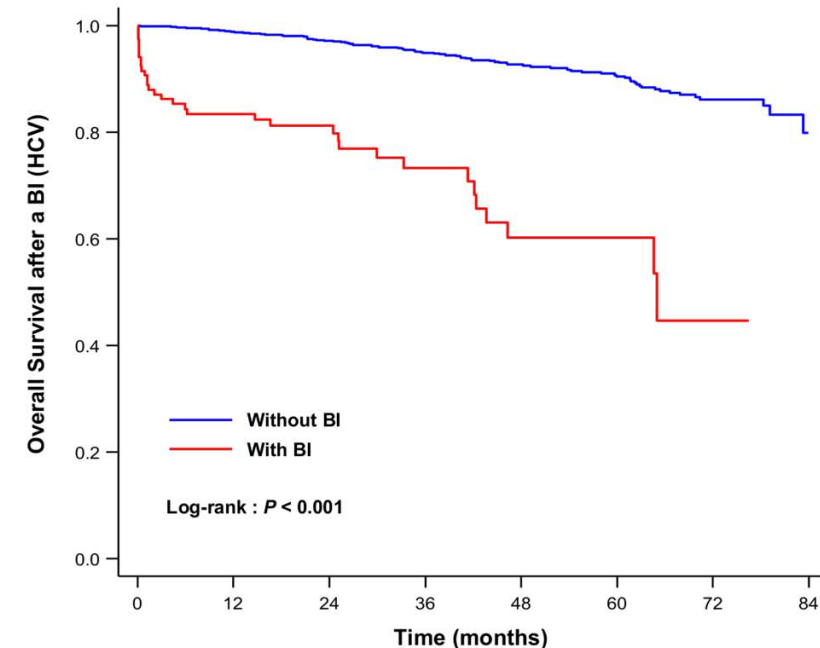
- **Patients cirrhotiques compensés :**
 - **13%** des patients développent une ou plusieurs infections bactériennes sur une étude longitudinale de **5 ans** (1822 patients)

Nahon et al. Gut 2015

Épidémiologie

❖ Infection bactérienne : tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la cirrhose compensée

- **Patients cirrhotiques compensés :**
 - **13%** des patients développent une ou plusieurs infections bactériennes sur une étude longitudinale de **5 ans** (1822 patients)
 - **Facteur de risque de décompensation et de mortalité**
Nahon et al. Gut 2015

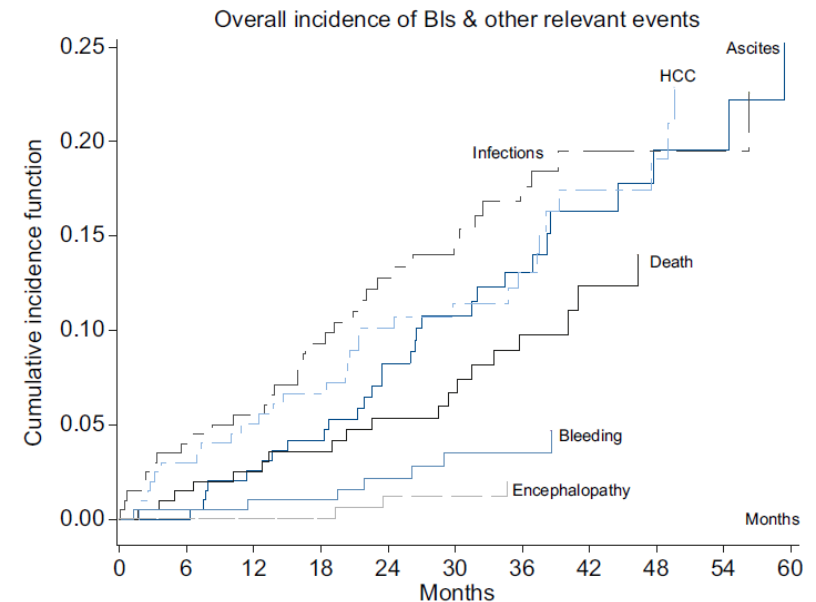


Épidémiologie

❖ Infection bactérienne : tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la cirrhose compensée

- **Patients cirrhotiques compensés :**
 - **16%** des patients développent une ou plusieurs infections bactériennes sur une étude longitudinale de **3 ans** (201 patients)
 - **Survenue de l'infection AVANT la décompensation**

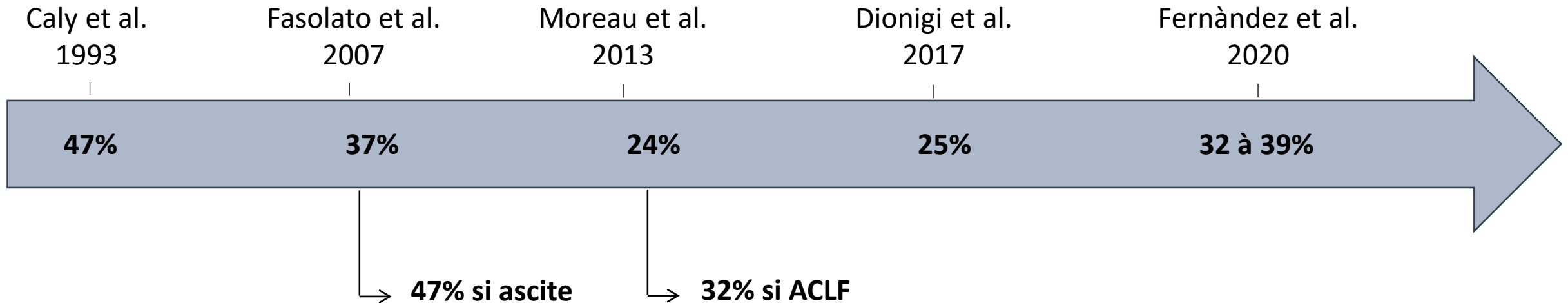
Villanueva et al. J Hepatol 2021



Épidémiologie

❖ Infection bactérienne : $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ des patients cirrhotiques décompensés hospitalisés

- **25 – 45% : Incidence** d'infection bactérienne parmi les patients **cirrhotiques hospitalisés**



Épidémiologie

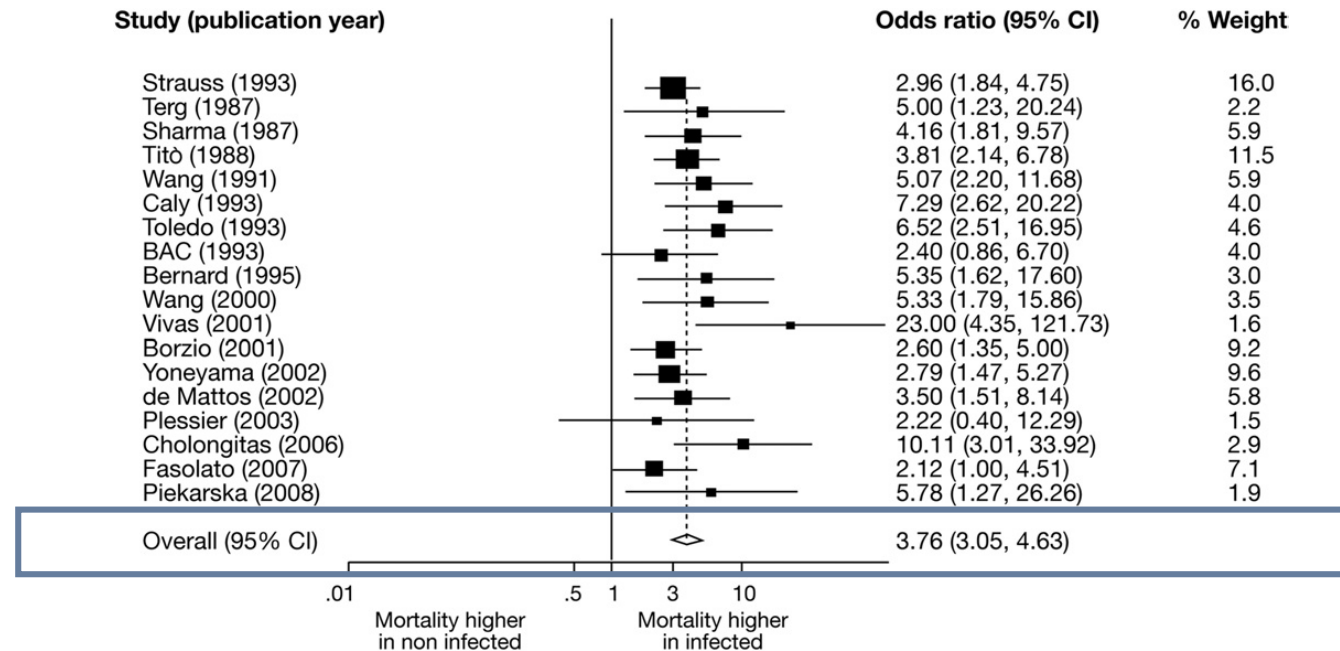
❖ Sites les plus fréquents d'infection : voies urinaires et ascite

Sites	Fréquence (monde)	Fréquence (Europe)	Fréquence (ACLF)
Infections urinaires	22%	25%	27%
Infections du liquide d'ascite	27%	20%	17%
Pneumopathies	19%	16%	24%
Bactériémies spontanées	8%	9%	8%
Infections de la peau et des tissus mous	8%	7%	7%
Autres	17%	23%	16%

Épidémiologie

❖ L'infection augmente le risque de décès des patients cirrhotiques

- OR 3,76 pour le risque de décès (patients cirrhotiques infectés vs non infectés)



Méta-analyse comparant le risque de décès des
patients cirrhotiques avec et sans infection

Arvaniti et al. Gastroenterology 2010

Épidémiologie

❖ L'infection augmente le risque de décès des patients cirrhotiques

- **Mortalité de 63% à 12 mois après un épisode d'infection bactérienne** (patients cirrhotiques décompensés)

Fasolato et al. Hepatology 2007 ; Arvaniti et al. Gastroenterology 2010

Hospitalisation

1 mois

3 mois

12 mois

20%

30,3%

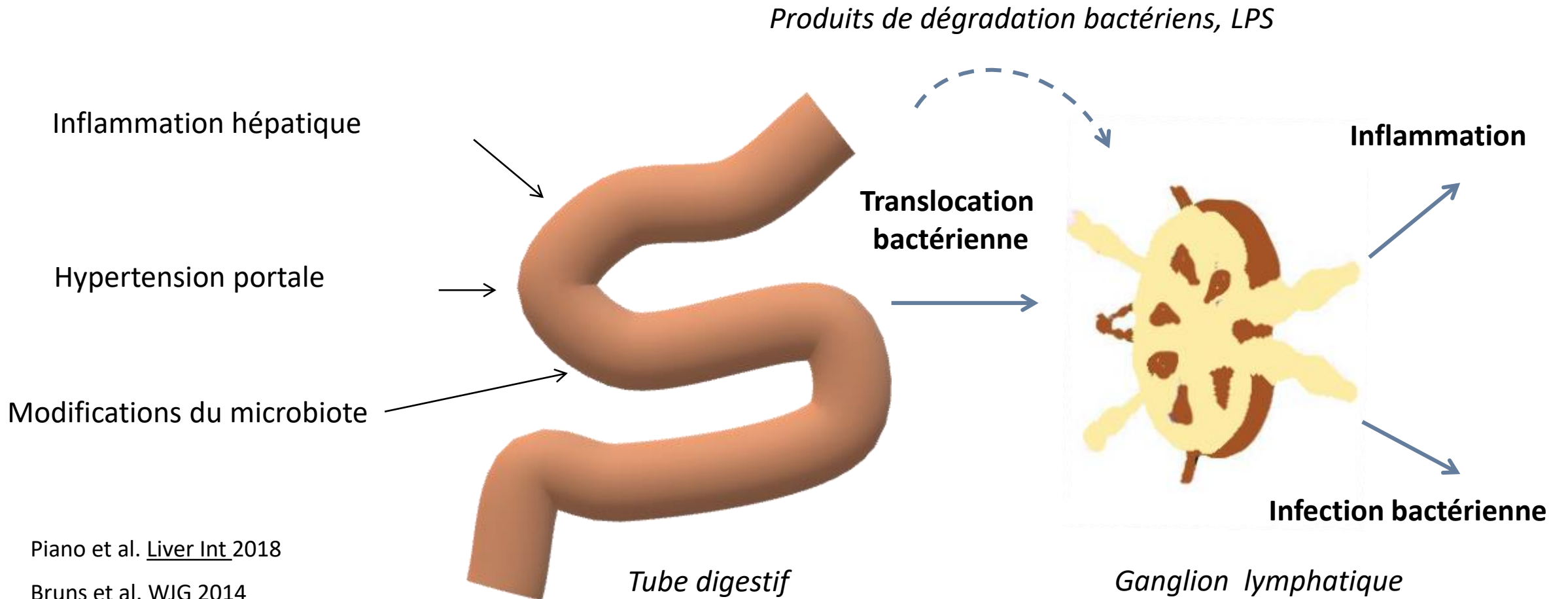
44%

63%



Physiopathologie

❖ Translocation bactérienne

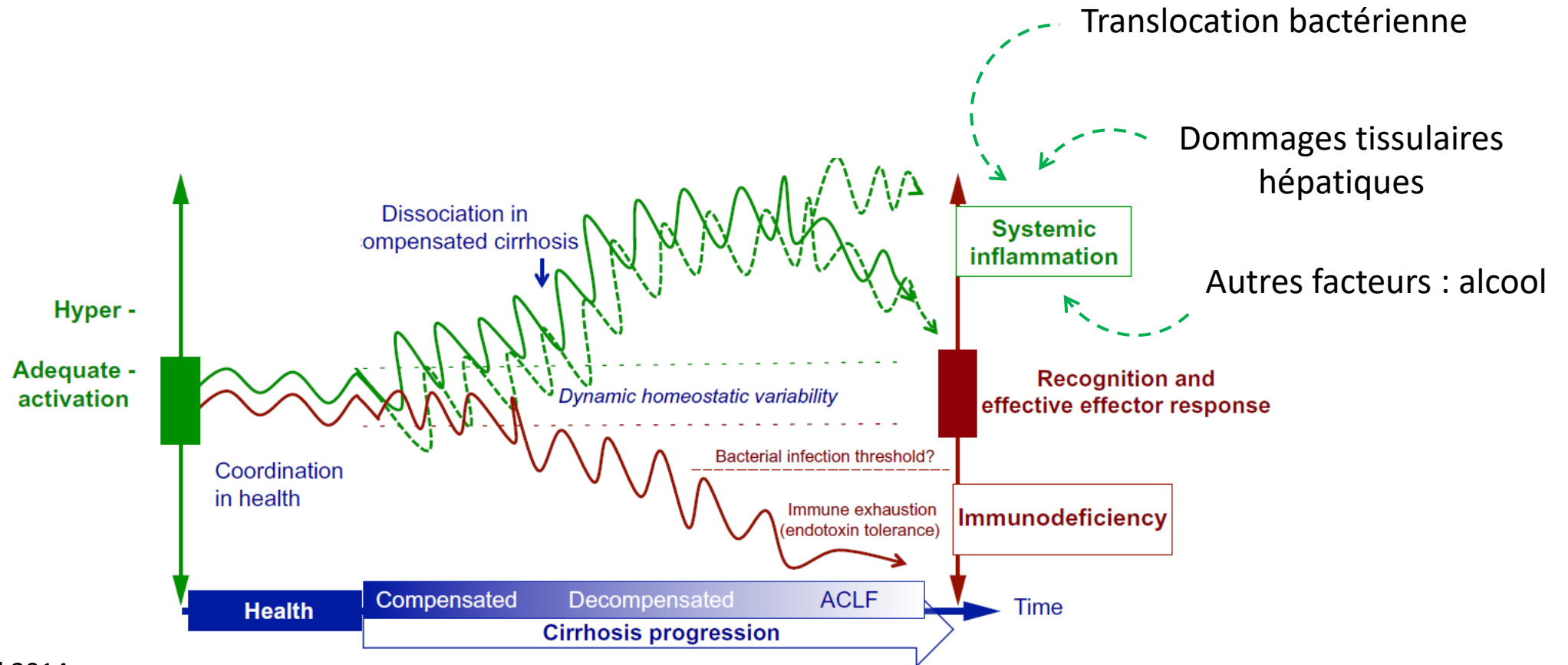


Piano et al. *Liver Int* 2018

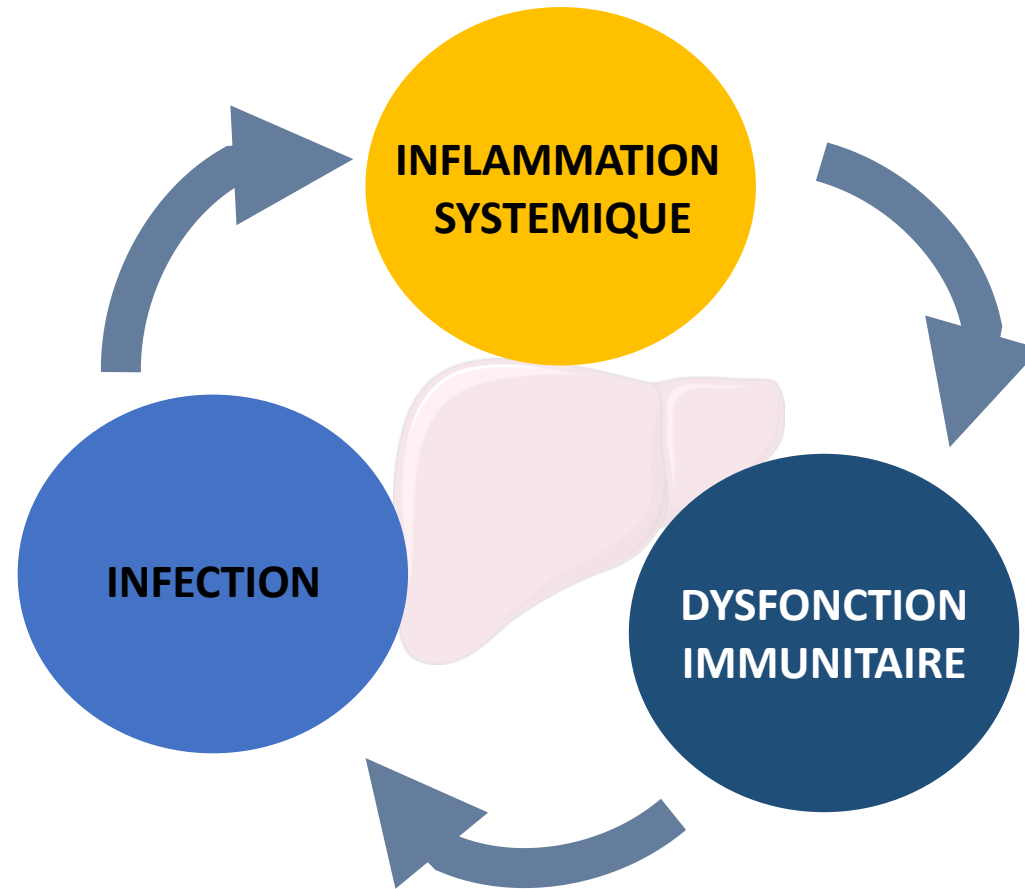
Bruns et al. *WJG* 2014

Physiopathologie

❖ Dysfonction immunitaire



Physiopathologie

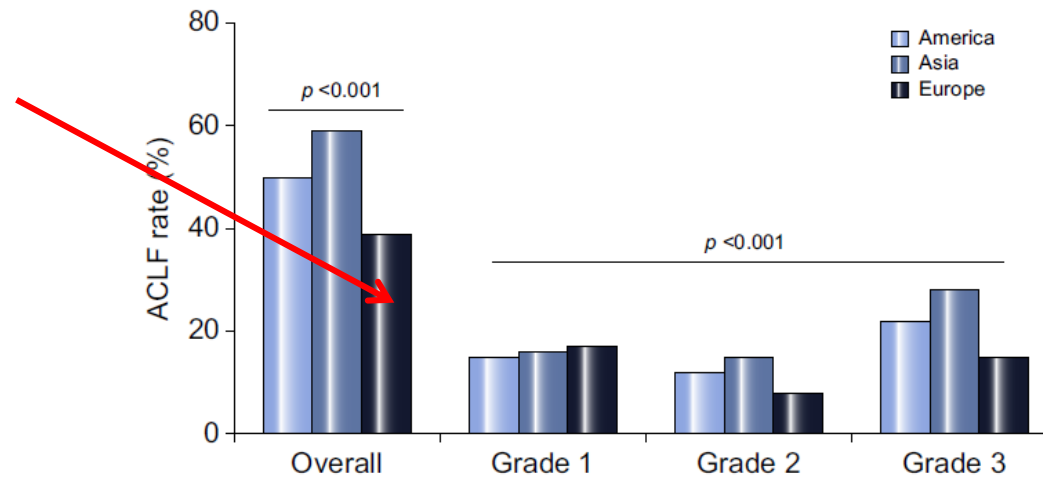


Infections : facteur déclenchant d'ACLF

Infections : facteur déclenchant d'ACLF

❖ Facteur de risque de développement d'ACLF

- Décompensation aiguë et cirrhose : **Risque de défaillance d'organe associée 40% en cas d'infection bactérienne**

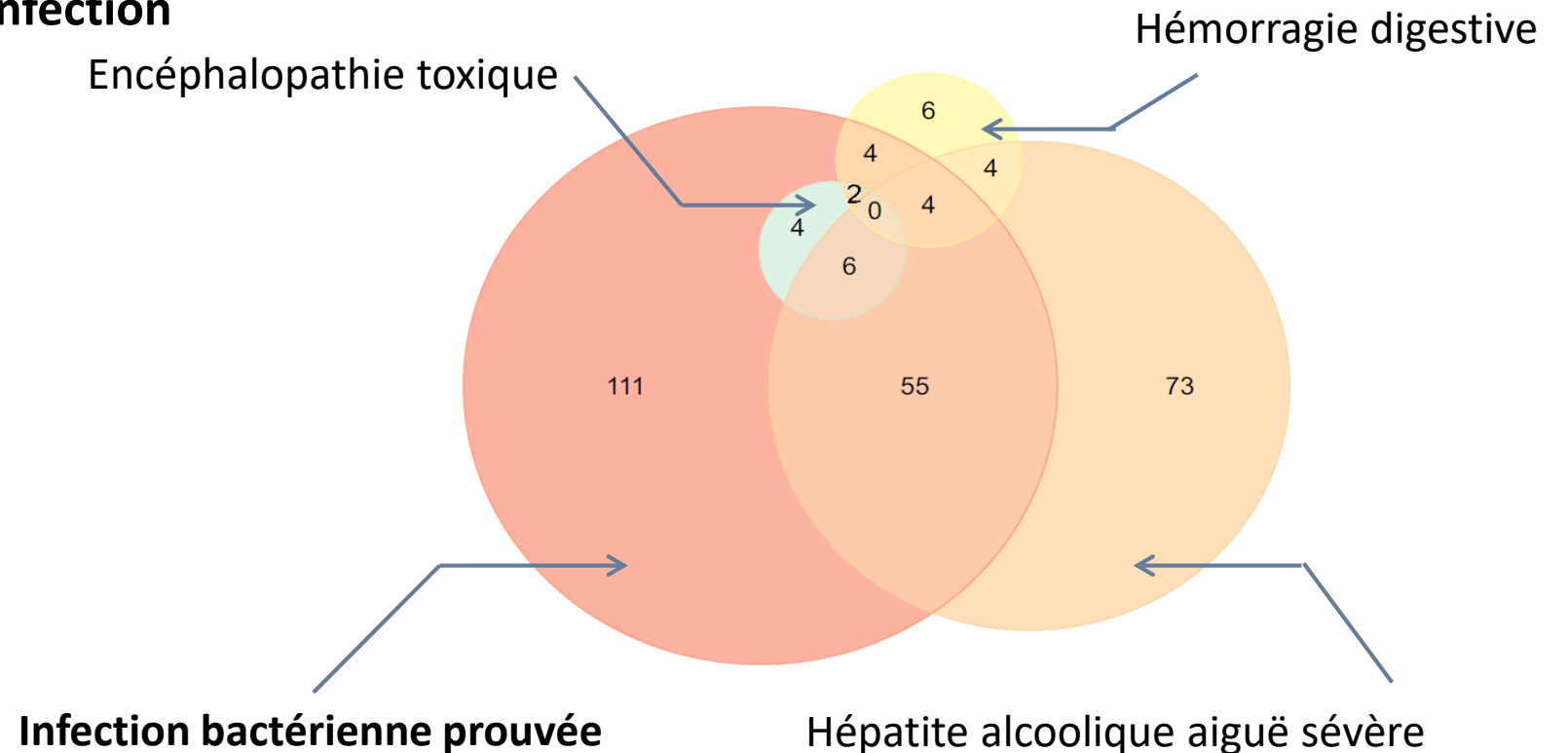


Infections : facteur déclenchant d'ACLF

❖ Facteur déclenchant le plus fréquent d'ACLF

- Facteur déclenchant identifié dans 63% des cas
- Facteur déclenchant principal : infection

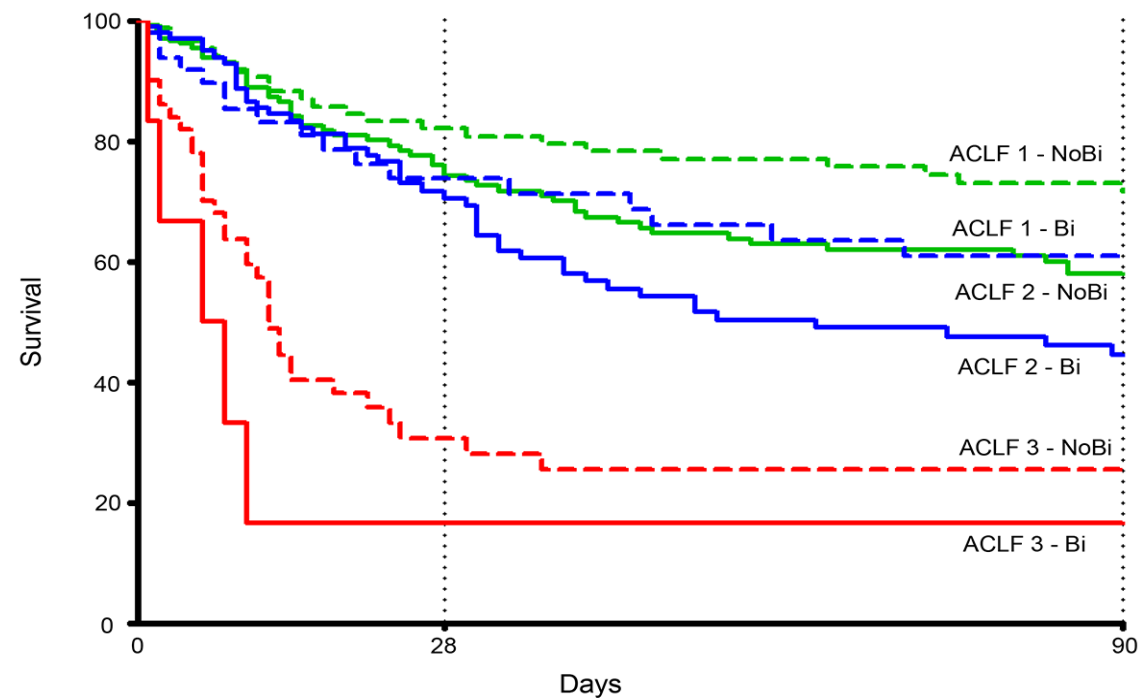
ACLF
n= 420



Infections : facteur déclenchant d'ACLF

❖ Risque de décès lié à l'ACLF augmenté en cas d'infection bactérienne

- Augmentation du risque de décès à gravité égale (nombre de défaillance d'organe)

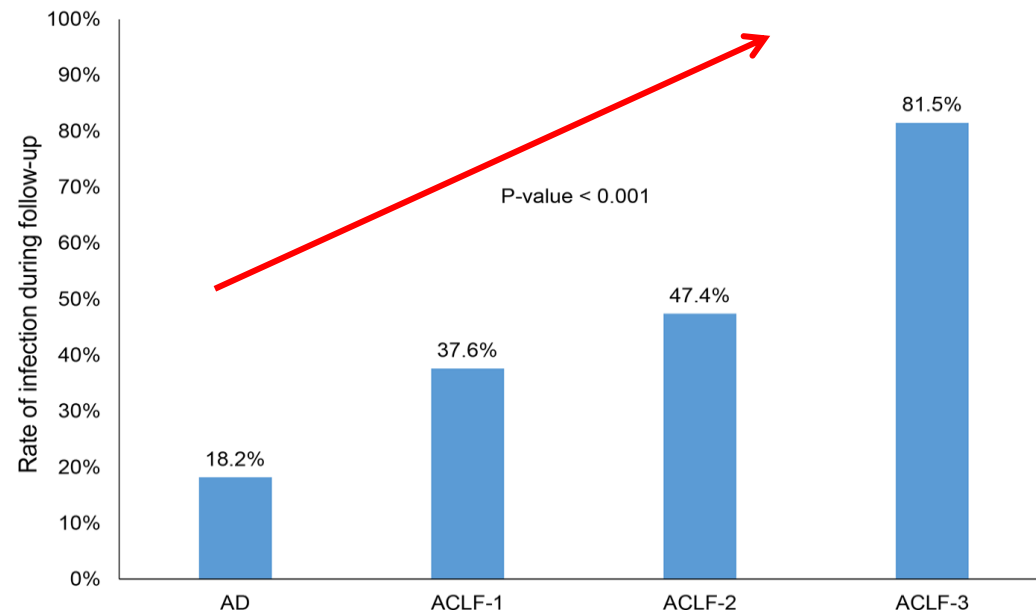


Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

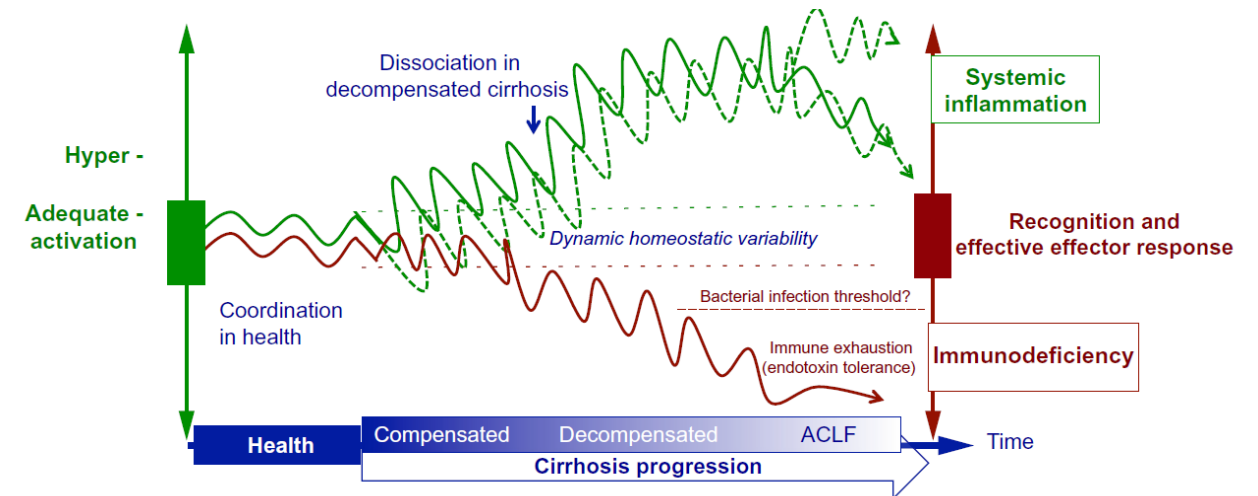
Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

❖ Le risque d'infection secondaire augmente avec la sévérité clinique

- Augmentation avec le nombre de défaillance d'organes
- Reflet de l'immunoparésie



Fernandez et al. Gut 2018

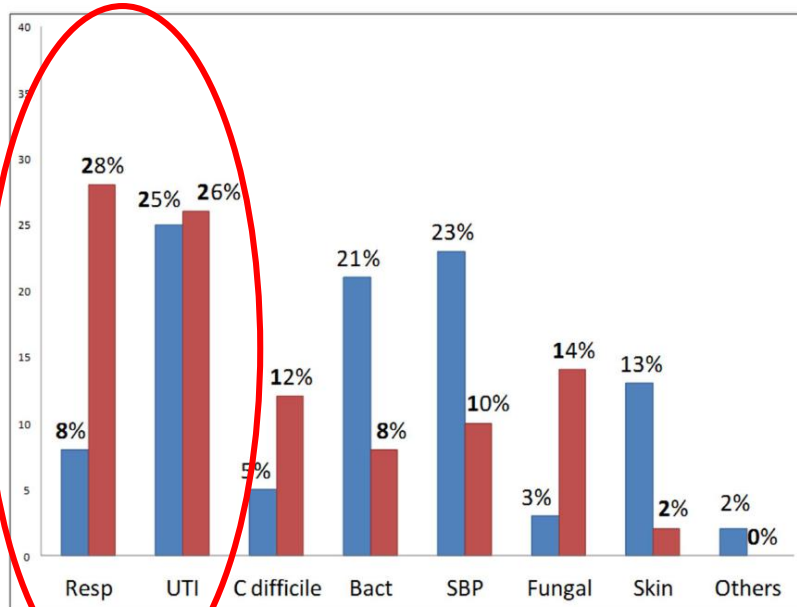


Albillos et al. J Hepatol 2014

Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

❖ Sites d'infection secondaire

- Sites similaires aux infections initiales mais avec une augmentation de la fréquence des infections pulmonaires



Bajaj et al. Hepatology 2012

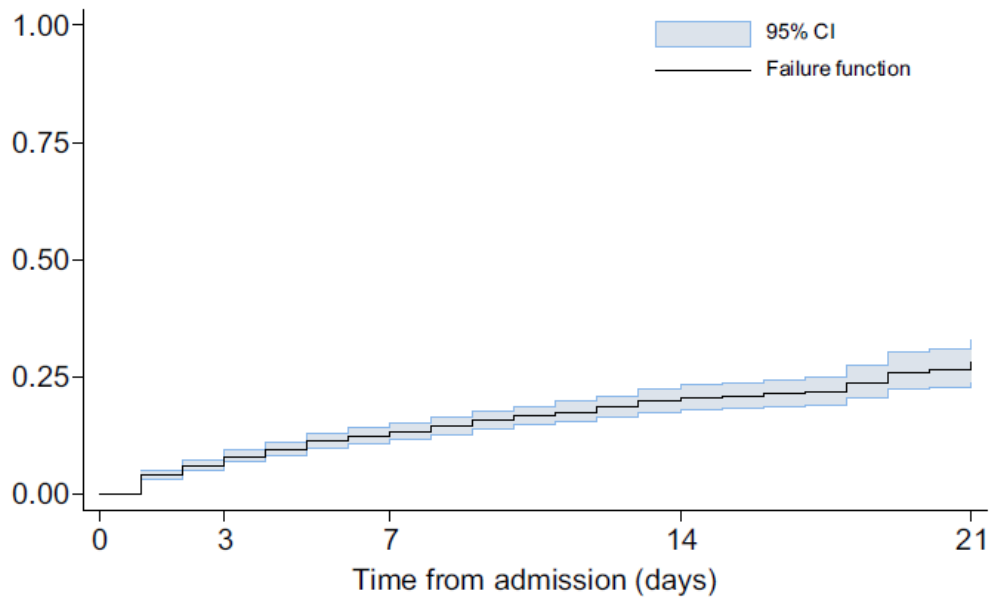
- Infections pulmonaires
- Infections urinaires
- Infections du liquide d'ascite

Fernandez et al. Gut 2018

Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

❖ Le risque d'infection secondaire lors d'une hémorragie digestive persiste malgré l'antibioprophylaxie systématique

- Cohorte de 1656 patients avec hémorragie digestive par rupture de Varices Oesophagiennes



Variable	Bacterial infection		
	OR	95% CI	p value
Child-Pugh A		Ref.	
Child-Pugh B	2.2	1.3–1.7	<0.01
Child-Pugh C	2.9	1.7–5.0	<0.01
Severe (grade III-IV) hepatic encephalopathy	2.3	1.6–3.3	<0.01
Nasogastric tube	1.4	1.1–1.8	0.01
Orotracheal intubation for endoscopy	2.0	1.5–2.6	0.01
Esophageal balloon tamponade			

Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

❖ Pronostic

- **Facteur de risque d'infection à BMR**
 - OR 2,74 si infection nosocomiale

Fernandez et al. J Hepatol 2019

Infections secondaires dans le contexte d'ACLF

❖ Pronostic

- **Facteur de risque d'infection à BMR**

- OR 2,74 si infection nosocomiale

Fernandez et al. J Hepatol 2019

- **Facteur de risque de décès à 1 mois**

- OR 4.41 pour les patients avec infection secondaire vs sans infection secondaire (OR MELD : 1,12)

Bajaj et al. Hepatology 2012

- HR 1,35 si infection nosocomiale

Piano et al. Gastroenterology 2019

En pratique

❖ **Prévenir**

❖ **Dépister**

❖ **Traiter**

En pratique

❖ Prévenir

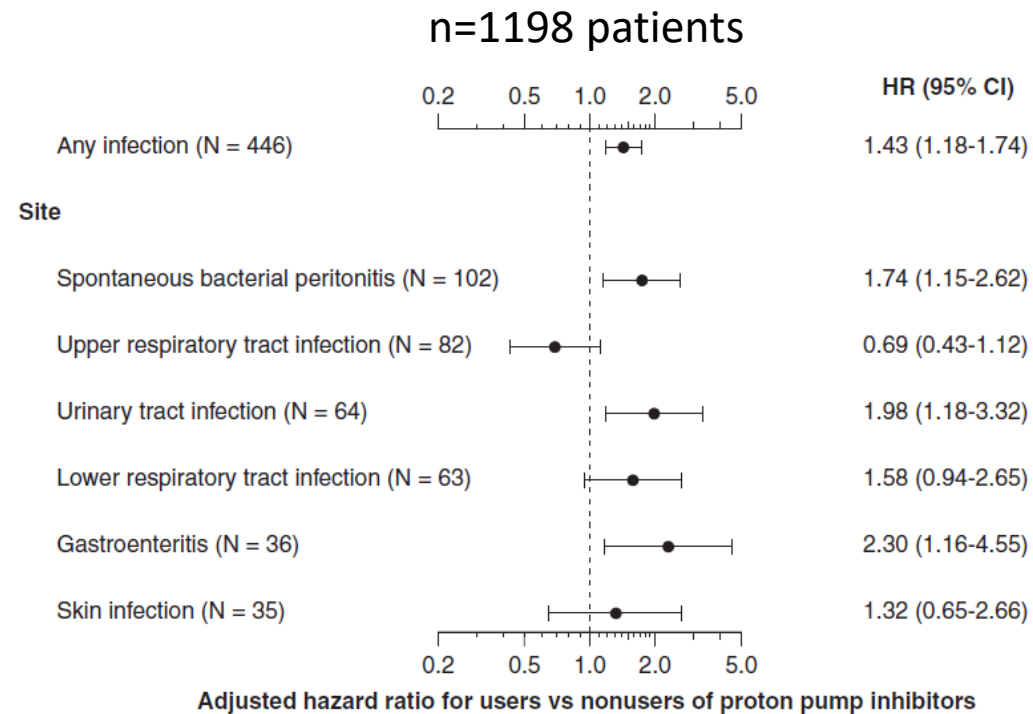
- **Antibioprophylaxie de l'hémorragie digestive**
 - Norfloxacin 400mg/12h 7 jours
 - OU C3G 7 jours si 2 FR parmi les suivants ascite, ictère, encéphalopathie hépatique, dénutrition

Indication	Antibiotic and dose
Gastrointestinal bleeding	Preserved liver function: norfloxacin 400 mg/12h PO for 7 days Patients with advanced cirrhosis (at least 2 of the following: ascites, jaundice, hepatic encephalopathy and malnutrition): IV ceftriaxone 1 g/d during 7 days
Primary prophylaxis of SBP in patients with low protein ascites (<15 g/L)	Norfloxacin 400 mg/d PO or ciprofloxacin 500 mg/d until liver transplantation or death in patients with advanced cirrhosis: - Child-Pugh score ≥9 points with serum bilirubin ≥3 mg/dl and/or - Renal dysfunction (serum creatinine ≥1.2 mg/dl, BUN ≥25 mg/dl and/or serum sodium ≤130 mEq/L)
Secondary prophylaxis of SBP	Norfloxacin 400 mg/d PO until liver transplantation, death, resolution of ascites or improvement in liver function to a compensated status

En pratique

❖ Prévenir

- Limiter les prescriptions d'IPP aux strictes indications



Since it has been suggested that PPI may increase the risk for the development of SBP, its use should be restricted to those with a clear indication (**II-2,1**).

EASL 2018

En pratique

❖ Dépister

- **La CRP < 10mg/dL et la Procalcitonine < 0,37µmol/L ont une bonne valeur prédictive négative (88% et 79% respectivement)**
- **Mais....**
 - la CRP peut être prise en défaut dans la population de patients les plus graves
 - CRP et PCT peuvent être élevées indépendamment de la présence ou non d'une infection bactérienne (inflammation, défaillance d'organe)

En pratique

❖ Dépister

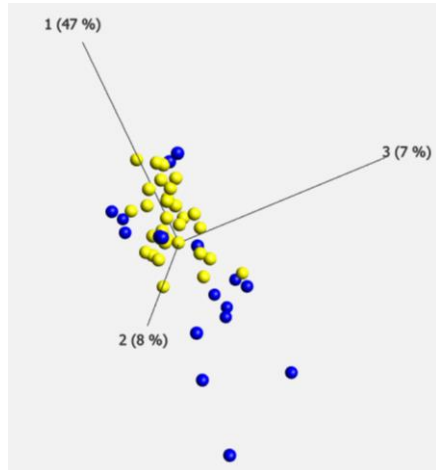
- **La CRP < 10mg/dL et la Procalcitonine < 0,37µmol/L ont une bonne valeur prédictive négative (88% et 79% respectivement)**
- **Mais....**
 - la CRP peut être prise en défaut dans la population de patients les plus graves
 - CRP et PCT peuvent être élevées indépendamment de la présence ou non d'une infection bactérienne (inflammation, défaillance d'organe)
- **Penser systématiquement à rechercher une infection bactérienne en cas de décompensation**
 - ECBU
 - Ponction du liquide d'ascite
 - Imagerie pulmonaire
 - Hémocultures
 - Glucanes selon le contexte clinique (infection fongique)

En pratique

❖ Dépister

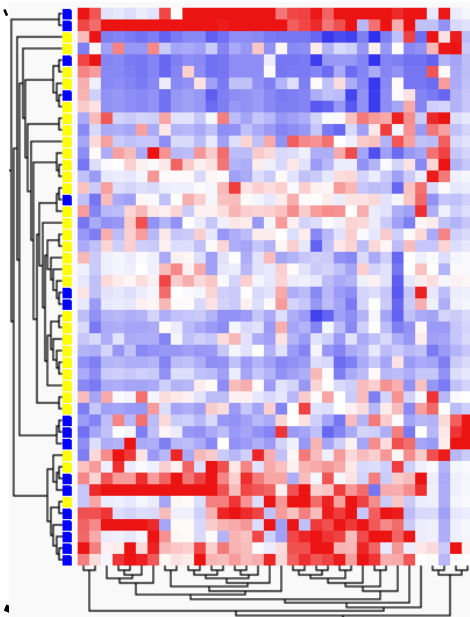
• Perspectives?

Principal Component Analysis:
34 differentially detected miR

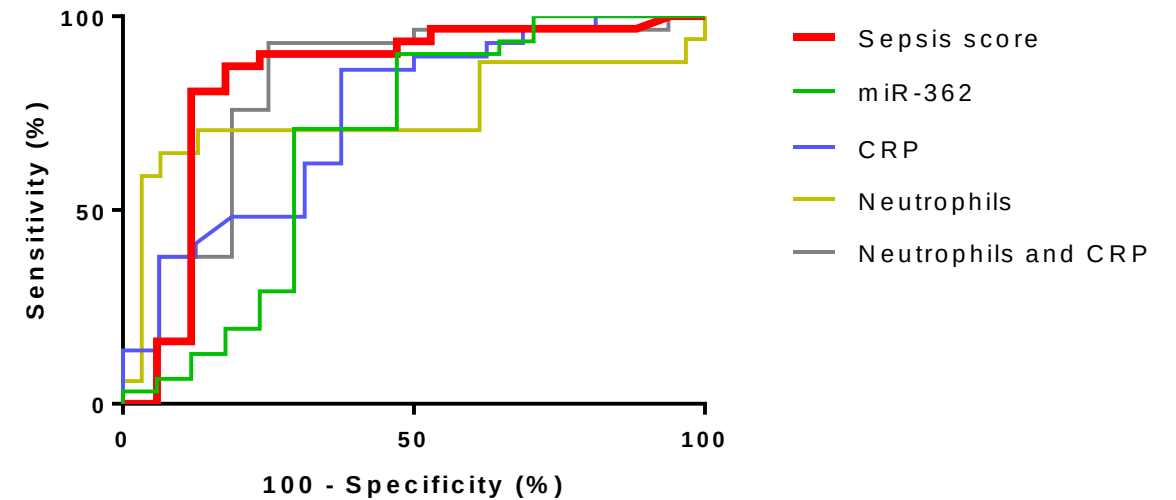


- AD with no suspected or confirmed sepsis (n=31)
- AD with proven bacterial infection (n=17)

Hierarchical Clustering



Sepsis score

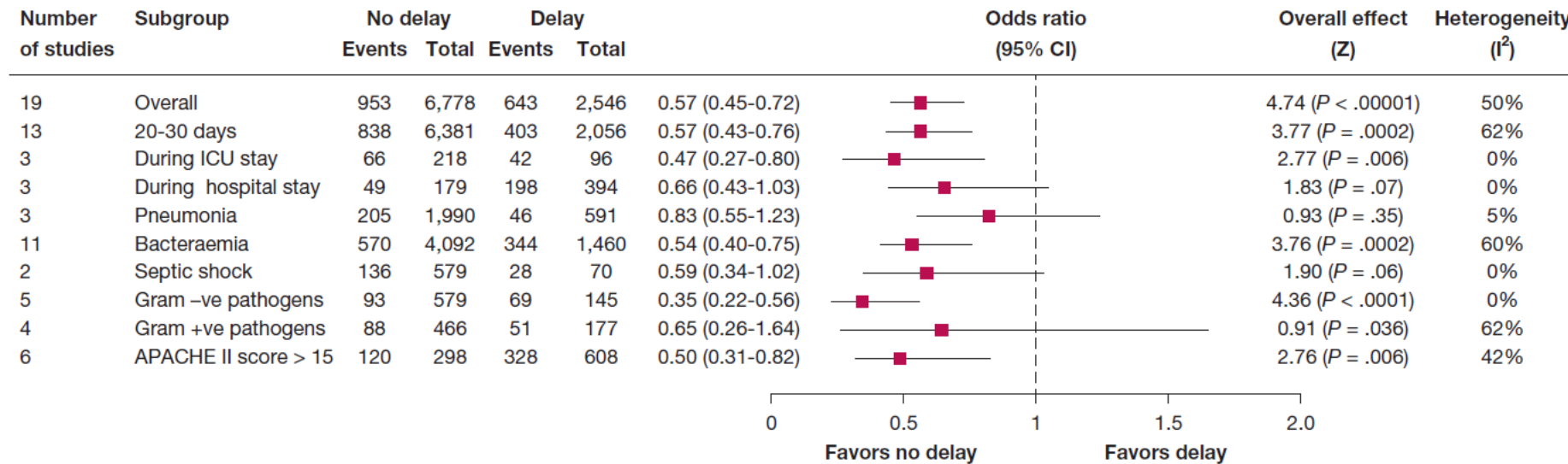


En pratique

❖ Traiter

- **Tout retard de traitement antibiotique aggrave le pronostic**
 - OR 0,24 pour le développement d'ACLF si traitement antibiotique efficace

Wong et al. J Hepatol 2021



Zazowski et al. Chest 2020

En pratique

❖ Traiter

- **Tout retard de traitement antibiotique aggrave le pronostic**
 - OR 0,24 pour le développement d'ACLF si traitement antibiotique efficace
- **Adaptation du traitement empirique aux facteurs de risques du patient (FR de BMR)**
 - Nosocomial
 - Traitement antibiotique dans les 3 mois
 - Procédure « invasive » récente
 - Voyage en zone à risque (Inde)

Wong et al. J Hepatol 2021

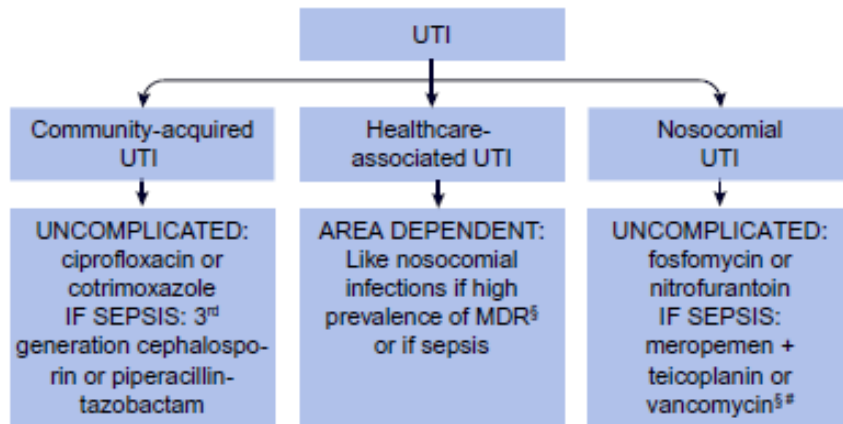
Piano et al. Gastroenterology 2019

En pratique

❖ Traiter

- Tout retard de traitement antibiotique aggrave le pronostic
- Adaptation du traitement empirique aux facteurs de risques du patient (FR de BMR)

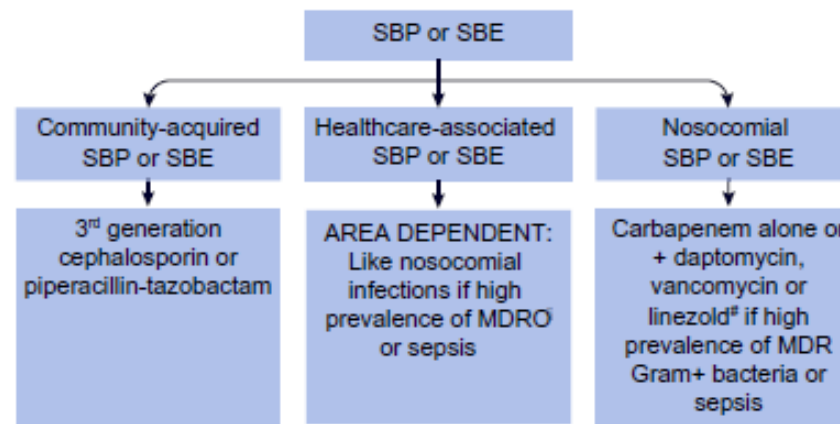
Infections urinaires



C3G ou pipe/tazo

Meropenem
+ Vanco

Infections ascite



C3G ou pipe/tazo

Carbapenem
+/- Vanco/dapto

Rétrograder ensuite
selon antibiogramme

Conclusions

Les infections représentent un enjeu de la prise en charge des patients cirrhotiques :

- Tournant de l'histoire naturelle de la cirrhose compensée
- Complication fréquente chez les patients décompensés (25 à 45%)
- Risque de décès et de défaillance d'organe, aggravation du pronostique

Le risque infectieux augmente avec la sévérité de la cirrhose, en raison d'une immunoparésie et de l'inflammation systémique

Actuellement, pour limiter l'impact de l'infection chez nos patients cirrhotiques :

- Prévenir (antibioprophylaxie, limitation des IPP)
- Dépister systématiquement
- Traiter avec une antibiothérapie adaptée au contexte, sans prendre de retard

Merci pour votre attention!

Hotline Urgence Foie : 04 72 07 19 80

